Epidemiologia Básica

2ª edição

Epidemiologia Básica

2ª edição

R. Bonita

R. Beaglehole

T. Kjellström

gen Grupo Editorial Nacional

santos Editora

World Health Organization

Título em inglês:	Basic Epidemiology
Título em português:	Epidemiologia Básica
Autores:	R. Bonita, R. Beaglehole, T. Kjellström
Tradução e Revisão científica:	Dr. Juraci A. Cesar
Revisão de português:	Elvira Castanon
Diagramação:	Rodrigo S. dos Santos
Capa:	Gilberto R. Salomão

Publicado pela Organização Mundial da Saúde em 2006, sob o título BASIC EPIDEMIOLOGY, 2nd edition.

Copyright © World Health Organization, 2006

O Diretor Geral da Organização Mundial da Saúde garante os direitos autorais da tradução para uma edição em português à Livraria Santos Editora Comércio e Importação Ltda., a qual é exclusivamente responsável pela edição em português.

© Livraria Santos Editora Com. Imp. Ltda.

1ª Edição, 1996

1ª Reimpressão, 2007

2ª Edição, 2010

Todos os direitos reservados. Este livro, ou qualquer uma de suas partes, não pode ser reproduzido, armazenado em meios recuperáveis, ou transmitido em qualquer forma ou meio eletrônico, mecânico ou fotocopiado, sem a permissão prévia e escrita do editor.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

B699e
2.ed.
Bonita, R.
Epidemiologia básica / R. Bonita, R. Beaglehole, T. Kjellström; [tradução e revisão científica Juraci A. Cesar]. - 2.ed. - São Paulo, Santos. 2010
213p. : il.
Tradução de: Basic epidemiology, 2nd. ed.
Contém questões e respectivas respostas
Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-85-7288-839-4
1. Epidemiologia. 2. Saúde pública. I. Beaglehole, R. II. Kjellström, Tord. III. Título.
10-0471. CDD: 614.4
CDU: 616-036.22

Rua Dona Brígida, 701 | Vila Mariana
Tel.: 11 5080-0770 | Fax: 11 5080-0789
04111-081 | São Paulo | SP
www.grupogen.com.br

Prefácio à segunda edição em língua inglesa

Epidemiologia Básica foi originalmente escrito com o objetivo de fortalecer a educação, treinamento e pesquisa no campo da saúde pública. Desde que este livro foi publicado, em 1993, mais de 50 mil cópias foram impressas e traduzidas para mais de 25 línguas. Uma lista dessas línguas, bem como do endereço de contato dos editores, pode ser obtido junto a WHO Press, World Health Organization, 1211 – Geneva 27, Suíça.

Epidemiologia Básica inicia com a definição de epidemiologia, introduz a história da epidemiologia moderna e fornece exemplos de usos e aplicações da epidemiologia. Medidas de exposição e doenças são tratadas no Capítulo 2 e um resumo dos diferentes tipos de delineamento de estudos, bem como de suas vantagens e limitações, é fornecido no Capítulo 3. Uma introdução ao método estatístico fornece as bases para o entendimento de conceitos básicos e as ferramentas disponíveis para a análise de dados e avaliação do impacto das intervenções. Uma tarefa fundamental dos epidemiologistas é entender o processo de julgamento de causalidade, e isto é feito no Capítulo 5. As aplicações da epidemiologia nas diversas áreas de Saúde Pública são abordadas nos seguintes capítulos: doenças crônicas não transmissíveis (Capítulo 6), doenças transmissíveis (Capítulo 7), epidemiologia clínica (Capítulo 8), ambiente e epidemiologia ocupacional (Capítulo 9); política e planejamento é tratado no Capítulo 10. O Capítulo 11, o último, apresenta os passos para que os novos epidemiologistas possam aperfeiçoar sua educação na área e fornece informações a respeito de inúmeros cursos em epidemiologia e saúde pública.

Assim como na primeira edição, *Epidemiologia Básica* usa exemplos de diferentes países para ilustrar diversos conceitos em epidemiologia. Pretende-se, com isso, encorajar estudantes e professores a encontrar exemplos locais relevantes. Cada capítulo inicia com algumas mensagens-chave e termina com uma série de questões curtas (acompanhadas de respostas ao final do livro) para estimular a discussão e avaliar progressos no aprendizado.

Os autores são imensamente gratos pela contribuição à primeira edição dos professores John Last e Anthony McMichael. Martha Anker escreveu o Capítulo 4 na primeira edição. Nesta edição, a segunda, este capítulo foi escrito pelo professor O. Dale Williams. A versão na qual o material deste curso é baseado está disponível em http://statcourse.dopm.uab.edu. Correções às equações apresentadas no Capítulo 4 foram incluídas na segunda versão impressa desta edição.

Os autores também gostariam de agradecer às seguintes pessoas pelas suas contribuições: Michael Baker, Diarmid Campbell-Lendrum, Carlos Corvalen, Bob Cummings, Tevfik Dorak, Olivier Dupperex, Fiona Gore, Alec Irwin, Rodney Jackson, Mary Kay Kindhauser, Doris Ma Fat, Colin Mathers, Hoomen Momen, Neal Pearce, Rudolpho

Saracci, Abha Saxena, Kate Strong, Kwok-Cho Tang, José Tapia e Hanna Tolonen. Laragh Golloghy foi responsável pela edição, enquanto Sofhie Guetanah-Aguettants e Christophe Grangier responderam pelo design gráfico deste livro.

O desenvolvimento original deste livro foi apoiado pelo Programa Internacional sobre Segurança Química, programa das Nações Unidas para o ambiente, pela Organização Internacional para o Trabalho (OIT), pela Organização Mundial da Saúde (OMS), pela Agência Sueca de Desenvolvimento Internacional (SIDA) e pela Agência Sueca de Cooperação para Pesquisa em Países em Desenvolvimento (SAREC).

Prefácio à segunda edição em língua portuguesa

Em 1996, quando a primeira edição foi traduzida para o Português, escrevemos neste mesmo espaço que a epidemiologia era uma das ciências que mais crescia no Brasil. Isto ocorria tanto nas escolas médicas quanto nos serviços de saúde. Não deu outra. A epidemiologia capilarizou-se. Adentrou, com força, em inúmeros cursos de graduação e cresceu vertiginosamente nos serviços de saúde.

É neste cenário que chega a segunda edição do livro *Epidemiologia Básica*. O seu objetivo continua sendo o mesmo: ensinar princípios básicos de epidemiologia ao seu usuário, a fim de capacitá-lo a descrever eventos relacionados ao processo saúde-doença e a responder questões específicas sobre causalidade, história natural, prognóstico, prevenção e tratamento, com o objetivo de prevenir a ocorrência de doenças. Para tanto, aprofundou-se em alguns temas como meio ambiente e avaliação de serviços e aperfeiçoou os Capítulos 6 e 7, que passaram a incluir, também, as doenças crônicas não transmissíveis e a vigilância epidemiológica, respectivamente. A linguagem permanece a mesma, clara e concisa, e os exemplos simples, práticos e provenientes dos mais diferentes países e continentes. Isto reflete a dimensão internacional deste livro, o que muito raramente se encontra neste tipo de publicação.

Embora haja ainda um longo caminho a percorrer, visto que o objetivo da epidemiologia é melhorar o estado de saúde das populações, tem se observado que esta ciência vem ajudando cada vez mais a formar profissionais mais completos, capazes de ver o coletivo em detrimento ao individual e de pôr a evidência científica acima da experiência pessoal. Esta nova tradução pretende oferecer a todos os países de língua portuguesa, sobretudo ao Brasil, a oportunidade de evoluir nesta caminhada, de fazer a epidemiologia acontecer, de fato, através da implementação de programas com alta resolutividade, com baixo custo e com melhores indicadores de saúde e bem-estar das populações.

Juraci A. Cesar
Bernardo L. Horta
Maria Aurora D. Chrestani

Introdução

O objetivo principal da epidemiologia é melhorar a saúde das populações. Este livro-texto fornece uma introdução aos princípios básicos e métodos epidemiológicos. Ele foi concebido para uma audiência variada e para ser usado no treinamento de profissionais na área da saúde e do meio ambiente.

Os propósitos deste livro são:

- explicar os princípios de causalidade das doenças com maior ênfase nos fatores modificáveis do ambiente, incluindo comportamentos por ele determinados;
- encorajar a aplicação da epidemiologia na prevenção das doenças e na promoção da saúde;
- preparar profissionais da área da saúde para atender de forma integral a crescente demanda de serviços de saúde da população e assegurar que os recursos destinados à saúde sejam usados da melhor maneira possível;
- encorajar a boa prática clínica através da introdução dos conceitos de epidemiologia clínica;

Ao final deste livro, o usuário deverá ser capaz de demonstrar conhecimento sobre:

- a origem e aplicação da epidemiologia;
- abordagem epidemiológica para definir e medir a ocorrência do processo saúde-doença nas populações;
- vantagens e limitações dos delineamentos epidemiológicos;
- a contribuição da epidemiologia na prevenção das doenças, na promoção da saúde e no desenvolvimento de políticas de saúde;
- a contribuição da epidemiologia para a boa prática clínica;
- no papel da epidemiologia na avaliação da efetividade e da eficiência dos cuidados em saúde;

Espera-se, ao final, que o estudante tenha adquirido uma variedade de habilidades, incluindo a capacidade de:

- descrever as causas comuns de incapacidade, doença e morte na sua comunidade;
- delinear estudo apropriado para responder questões especificas a respeito da causalidade das doenças, historia natural, prognóstico, prevenção, e avaliação de tratamento e outras intervenções, visando prevenir e controlar a ocorrência de doenças.

Sumário

	Prefácio à segunda edição em língua inglesa	v
	Prefácio à segunda edição em língua portuguesa	vii
	Introdução	ix
Capítulo 1	**O que é Epidemiologia?**	**1**
	Mensagens-chave	1
	Contexto histórico	1
	Início da epidemiologia	1
	Avanços recentes da epidemiologia	1
	Definição, área de atuação e usos da epidemiologia	2
	Definição	2
	Área de atuação da epidemiologia	3
	Epidemiologia e saúde pública	4
	Causalidade das doenças	4
	História natural das doenças	4
	Estado de saúde das populações	5
	Avaliação de intervenções	5
	Conquistas da epidemiologia	6
	Varíola	6
	Envenenamento por metilmercúrio	7
	Febre reumática e doença cardíaca reumática	7
	Distúrbios por deficiência de iodo	8
	Tabagismo, asbesto e câncer de pulmão	9
	Fratura de quadril	9
	HIV/AIDS	10
	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA)	10
	Questões para estudo	11
	Referências	12
Capítulo 2	**Medindo saúde e doença**	**15**
	Mensagens-chave	15
	Definindo saúde e doença	15
	Definições	15
	Critérios diagnósticos	15
	Medindo a ocorrência de doenças	17
	População em risco	17
	Incidência e prevalência	18
	Letalidade	22
	Inter-relações entre as diferentes medidas	22
	Utilização da informação disponível para medir saúde e doença	23
	Mortalidade	23
	Limitações dos atestados de óbitos	23
	Limitações do sistema de registros vitais	24
	Estimativas comparáveis	24
	Taxas de mortalidade	25
	Coeficiente de mortalidade Infantil	26

Taxa de mortalidade para menores de 5 anos 26
Taxa de mortalidade materna 27
Taxa de mortalidade entre adultos 28
Expectativa de vida 28
Taxas padronizadas 29
Morbidade 30
Incapacidade 31
Determinantes e indicadores de saúde, e fatores de risco 32
Outras medidas utilizadas em saúde 32
Comparando a ocorrência de doenças 34
Medidas absolutas 34
Comparações relativas 35
Questões para estudo 36
Referências 36

Capítulo 3 Tipos de estudo 39
Mensagens-chave 39
Observações e experimentos 39
Estudos observacionais 39
Estudos experimentais 39
Epidemiologia observacional 40
Estudos descritivos 40
Estudos ecológicos (ou de correlação) 41
Falácia ecológica 43
Estudos transversais (seccionais ou de prevalência) 44
Estudos de casos e controles 44
Estudos de coortes 46
Sumário dos estudos epidemiológicos 49
Epidemiologia experimental 49
Ensaio clínico randomizado 50
Ensaios de campo 50
Ensaios comunitários 51
Erros potenciais em estudos epidemiológicos 51
Erro aleatório 52
Tamanho da amostra 52
Erro sistemático 53
Viés de seleção 53
Viés de mensuração (ou de classificação) 54
Fator de confusão 55
Controle dos fatores de confusão 56
Validade 57
Questões éticas 58
Questões para estudo 60
Referências 60

Capítulo 4 Estatística básica: conceitos e ferramentas 63
Mensagens-chave 63
Resumindo os dados 63
Tabelas e gráficos 64
Gráfico de pizza e de barras empilhadas 64

Mapas de taxas 65
Gráficos de barras 65
Gráfico de linhas 66
Distribuição de frequências e histograma 66
Distribuição normal 67
Resumindo os números 67
Média, mediana e moda 67
Variância, desvio padrão e erro padrão 68
Conceitos básicos de inferência estatística 69
Usando amostras para conhecer populações 69
Intervalo de confiança 70
Teste de hipóteses, valor de p e poder estatístico 71
O valor de p 71
Poder estatístico 71
Métodos básicos 73
Teste t 73
Teste do qui-quadrado 74
Correlação 75
Regressão 75
Regressão linear 76
Regressão logística 78
Análise de sobrevivência e modelo dos riscos proporcionais de Cox 79
Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier 79
Tamanho da amostra 80
Metanálise 81
Questões para estudo 82
Referências 82

Capítulo 5 Causalidade em epidemiologia 83
Mensagens-chave 83
O conceito de causa 83
Causa suficiente ou necessária 83
Causa suficiente e necessária 84
Cadeia causal 85
Causas únicas e múltiplas 86
Fatores na causalidade 87
Interação 88
Uma hierarquia de causas 88
Estabelecendo a causa de uma doença 89
Avaliando a causalidade 89
Relação temporal 89
Plausibilidade 91
Consistência 91
Força da associação 93
Relação dose-resposta 93
Reversibilidade 95
Delineamento do estudo 95
Julgando a evidência 96

Questões para estudo 96
Referências 97
Capítulo 6 Epidemiologia e prevenção: doenças crônicas não transmissíveis 99
Mensagens-chave 99
A extensão da prevenção 99
Tendências recentes nas taxas de mortalidade 99
Potencial preventivo 101
Modelo de causalidade 102
Níveis de prevenção 103
Prevenção primordial 103
Prevenção primária 105
Estratégia populacional 105
Estratégia individual para alto risco (enfoque de risco) 107
Prevenção secundária 108
Prevenção terciária 109
Rastreamento 110
Definição 110
Testes de rastreamento: tipos 110
Critérios para rastreamento 111
Questões para estudo 114
Referências 114

Capítulo 7 Doenças transmissíveis: epidemiologia, vigilância e resposta 117
Mensagens-chave 117
Introdução 117
Definições 117
Papel da epidemiologia 118
A carga das doenças transmissíveis 118
Ameaça à segurança da humanidade e ao sistema de saúde 118
Doenças epidêmicas e endêmicas 119
Epidemia 119
Doenças endêmicas 121
Infecções emergentes e reemergentes 122
Cadeia de infecção 123
O agente infeccioso 123
O processo de transmissão 124
O hospedeiro 125
Ambiente 125
Investigação e controle de epidemias 126
Investigação 126
Identificação dos casos 126
Manejo e controle 126
Vigilância e resposta 127
Questões para estudo 131
Referências 131

Capítulo 8 Epidemiologia clínica 133
Mensagens-chave 133
Introdução 133
Definições de normalidade e anormalidade 133

Normal como comum 134
Anormalidade associada com doença 135
Anormal como tratável 135
Testes diagnósticos 136
Valor de um teste 136
História natural e prognóstico 137
Prognóstico 138
Qualidade de vida 138
Quantidade de vida 138
Efetividade do tratamento 139
Uso dos algoritmos baseados em evidência 140
Prevenção e prática clínica 140
Reduzindo riscos 141
Redução de risco em pacientes com doença estabelecida 141
Questões para estudo 142
Referências 143

Capítulo 9 Epidemiologia ambiental e ocupacional 145
Mensagens-chave 145
Ambiente e saúde 145
Impacto da exposição a fatores ambientais 146
Avaliação de medidas preventivas 147
Exposição e dose 149
Conceitos gerais 149
Monitoração biológica 150
Interpretação dos dados biológicos 151
Medidas individuais *versus* medidas em grupo 151
Dose populacional 152
Relação dose-efeito 153
Relação dose-resposta 154
Risco 155
Avaliação de risco 155
Avaliação do impacto na saúde 155
Manejo de risco 155
Avaliação do impacto ambiental 155
Epidemiologia dos acidentes 157
Lesões por acidentes de trânsito 157
Acidentes no local de trabalho 157
Violência 158
Suicídios 158
Características especiais da epidemiologia ambiental e ocupacional 159
Estabelecendo padrões de segurança 159
Medindo a exposição no passado 160
Efeito do trabalhador sadio em estudos ocupacionais 160
Desafio continuado para os epidemiologistas 160
Questões para estudo 161
Referências 161

Capítulo 10 Epidemiologia, política de saúde e planejamento 165
Mensagens-chave 165

Introdução 165
Política de saúde 165
Planejamento em saúde 165
Avaliação 165
Política de saúde 166
A influência da epidemiologia 166
Estruturando a política de saúde 167
Política de saúde na prática 168
Planejamento em saúde 169
O ciclo do planejamento 170
Avaliando a carga da doença 171
Entendendo as causas 172
Medindo a efetividade das intervenções 172
Avaliando a eficiência 173
Implementando intervenções 174
Monitorando as atividades e medindo o progresso 175
Questões para estudo 175
Referências 176

Capítulo 11 Primeiros passos em pesquisa epidemiológica 177
Mensagens-chave 177
Introdução 177
Doenças específicas 177
Leitura crítica de artigos 178
Planejando um projeto de pesquisa 181
Escolhendo um projeto 181
Escrevendo um protocolo de pesquisa 182
Conduzindo um projeto 183
Analisando dados 183
Publicando resultados 183
Aperfeiçoando a leitura 184
Aperfeiçoando o treinamento 185
Questões para estudo 186
Resumo 187
Métodos 187

Anexo – Resposta para as questões de estudo 189

Índice 207

Capítulo 1

O que é Epidemiologia?

Mensagens-chave

- A epidemiologia é uma ciência fundamental para a saúde pública.
- A epidemiologia tem dado grande contribuição à melhoria da saúde das populações.
- A epidemiologia é essencial no processo de identificação e mapeamento de doenças emer-gentes.
- Na maioria das vezes, ocorrem grandes atrasos entre as descobertas epidemiológicas e a sua aplicação na população.

Contexto histórico

Início da epidemiologia

A epidemiologia originou-se das observações de Hipócrates feitas há mais de 2000 anos de que fatores ambientais influenciam a ocorrência de doenças. Entretanto, foi somente no século XIX que a distribuição das doenças em grupos humanos específicos passou a ser medida em larga escala. Isso determinou não somente o início formal da epidemiologia como também as suas mais espetaculares descobertas.[1] Os achados de John Snow (Quadro 1.1), de que o risco de contrair cólera em Londres estava relacionado ao consumo de água proveniente de uma determinada companhia, proporcionaram uma das mais espetaculares conquistas da epidemiologia: o mapa apresentado na figura 4.1, página 65, mostra a distribuição dos casos de cólera no centro de Londres em 1954. Os estudos epidemiológicos de Snow foram apenas um dos aspectos de uma série abrangente de investigações que incluiu o exame de processos físicos, químicos, biológicos, sociológicos e políticos.[2]

A abordagem epidemiológica que compara os coeficientes (ou taxas) de doenças em subgrupos populacionais tornou-se uma prática comum no final do século XIX e início do século XX. A sua aplicação foi inicialmente feita visando o controle de doenças transmissíveis (ver Capítulo 7) e, posteriormente, no estudo das relações entre condições ou agentes ambientais e doenças específicas. Na segunda metade do século XX, esses métodos foram aplicados para doenças crônicas não transmissíveis tais como doença cardíaca e câncer, sobretudo nos países industrializados.

Avanços recentes da epidemiologia

A epidemiologia atual é uma disciplina relativamente nova e usa métodos quantitativos para estudar a ocorrência de doenças nas populações humanas e para definir estratégias de prevenção e controle.

Por exemplo, por volta de 1950,[4] Richard Doll e Andrew Hill estudaram a relação entre hábito de fumar e a ocorrência de câncer de pulmão entre médicos britânicos. Esse trabalho foi precedido de estudos experimentais sobre o poder carcinogênico do tabaco e por observações clínicas relacionando o hábito de fumar e outros possíveis fatores ao câncer de pulmão. Estudando coortes com longos períodos de acompanhamento, eles foram capazes de demonstrar a associação entre o hábito de fumar e o câncer de pulmão (Figura 1.1).

Quadro 1.1. Primeiras observações epidemiológicas

John Snow identificou o local de moradia de cada pessoa que morreu por cólera em Londres entre 1848-49 e 1853-54 e notou uma evidente associação entre a origem da água utilizada para beber e as mortes ocorridas. A partir disso, Snow comparou o número de óbitos por cólera em áreas abastecidas por diferentes companhias (Tabela 1.1) e verificou que a taxa de mortes foi mais alta entre as pessoas que consumiam água fornecida pela companhia Southwark. Baseado nessa sua investigação, Snow construiu a teoria sobre a transmissão das doenças infecciosas em geral e sugeriu que a cólera era disseminada através da água contaminada. Dessa forma, foi capaz de propor melhorias no suprimento de água, mesmo antes da descoberta do micro-organismo causador da cólera; além disso, sua pesquisa teve impacto direto sobre as políticas públicas de saúde.

O trabalho de Snow relembra que medidas de saúde pública, tais como melhorias no abastecimento de água e saneamento, têm trazido enormes contribuições para a saúde das populações. Ficou ainda demonstrado que, desde 1850, estudos epidemiológicos têm identificado medidas apropriadas a serem adotadas em saúde pública. Entretanto, epidemias de cólera são ainda frequentes nas populações pobres, especialmente em países em desenvolvimento. Em 2006, houve em Angola 40 mil casos de cólera com 1.600 óbitos, enquanto no Sudão foram 13.852 casos e 516 mortes, somente nos primeiros meses do mesmo ano.

A coorte de médicos britânicos demonstrou ainda uma redução progressiva na taxa de mortalidade entre indivíduos não fumantes nas décadas subsequentes. Médicos fumantes que nasceram entre 1900-1930 morreram, em média, dez anos mais jovens que os médicos não fumantes[5] (Figura 1.2).

Tabela 1.1. Mortes por cólera em duas áreas de Londres abastecidas por duas companhias de água[3], entre 8 de julho a 26 de agosto de 1854.

Companhia abastecedora de água	População em 1851	Número de mortes por cólera	Taxa de mortalidade por cólera (por 1000 habitantes)
Southwark	167.654	844	5.0
Lambeth	19.133	18	0.9

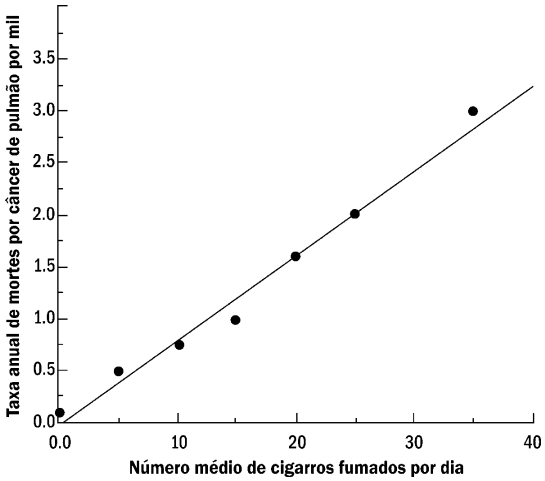
Os efeitos nocivos do tabagismo estão bem definidos, mas para a maioria das doenças diversos fatores podem contribuir para sua ocorrência. Alguns desses fatores são essenciais para o desenvolvimento de certas doenças, enquanto outros somente aumentam o risco de desenvolvê-las. Por essa razão, novos métodos epidemiológicos são necessários para analisar essa relação. Em países pobres, nos quais HIV/AIDS, tuberculose e malária são causas comuns de morte, a epidemiologia das doenças transmissíveis tem sido de fundamental importância. Esse ramo da epidemiologia tem se tornado importante em todos os países em virtude do surgimento de novas doenças transmissíveis, tais como a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), encefalopatia espongiforme bovina e a pandemia de *influenza*. Nos últimos 50 anos, a epidemiologia tem se desenvolvido consideravelmente e, hoje, o seu maior desafio é explorar os determinantes de saúde e de doença, a maioria deles localizados fora do setor saúde.[6-8]

Definição, área de atuação e usos da epidemiologia

Definição

A epidemiologia foi definida por Last[9] como "o estudo da distribuição e dos determinantes de estados ou eventos relacionados à saúde em populações específicas, e sua aplicação na prevenção e controle dos problemas de saúde" (Quadro 1.2). Essa definição deixa claro que os epidemiologistas estão preocupados não somente com a inca-

Figura 1.1. Taxa de mortalidade por câncer de pulmão (por mil) de acordo com o número médio de cigarros fumados por dia entre médicos britânicos, 1951-1961

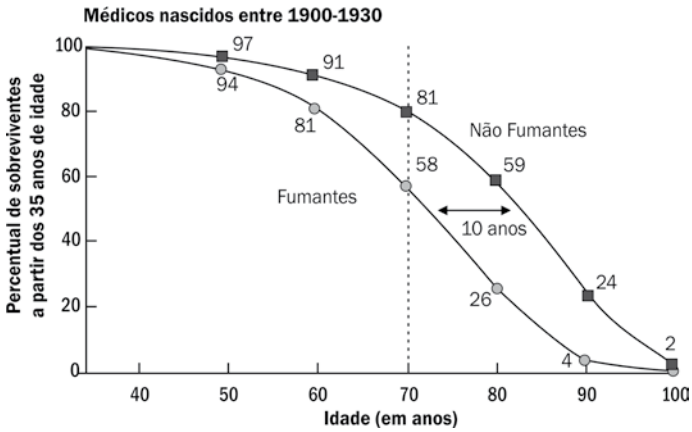


pacidade, doença ou morte, mas, também, com a melhoria dos indicadores de saúde e com maneiras de promover saúde. O termo "doença" compreende todas as mudanças desfavoráveis em saúde, incluindo acidentes e doenças mentais.

Área de atuação da epidemiologia

O alvo de um estudo epidemiológico é sempre uma população humana, que pode ser definida em termos geográficos ou outro qualquer. Por exemplo, um grupo específico de pacientes hospitalizados ou trabalhadores de uma indústria pode constituir uma unidade de estudo. Em geral, a população utilizada em um estudo epidemiológico é aquela localizada em uma determinada área ou país em um certo momento do tempo. Isso forma a base para definir subgrupos de acordo com o sexo, grupo etário, etnia e

Figura 1.2. Taxa de sobrevida a partir dos 35 anos de idade entre médicos britânicos fumantes e não fumantes nascidos entre 1900-1930 com percentuais de sobreviventes por década[5]



outros aspectos. Considerando que as estruturas populacionais variam conforme a área geográfica e o tempo, isso deve ser levado em conta nas análises epidemiológicas.

Quadro 1.2. Definição da epidemiologia

A palavra "epidemiologia" é derivada das palavras gregas: *epi* "sobre", *demos* "povo" e *logos* "estudo". Essa limitada definição de epidemiologia pode ser mais elaborada como se segue:

Termo	Explicação
Estudo	Inclui vigilância, observação, teste de hipóteses e pesquisas analíticas e experimentais;
Distribuição	Refere-se à análise quanto ao tempo, pessoas, lugares e grupos de indivíduos afetados;
Determinantes	Inclui fatores que afetam o estado de saúde, dentre os quais, os fatores biológicos, químicos, físicos, sociais, culturais, econômicos, genéticos e comportamentais;
Estados ou eventos relacionados à saúde	Referem-se a doenças, causas de óbito, hábitos comportamentais (por exemplo: tabagismo), aspectos positivos em saúde (por exemplo: bem-estar, felicidade, etc.), reações a medidas preventivas, utilização e oferta de serviços de saúde entre outros;
População	Inclui indivíduos com características específicas como, por exemplo, crianças menores de cinco anos;
Aplicações na prevenção e controle	O objetivo da saúde pública é promover, proteger e restaurar a saúde.

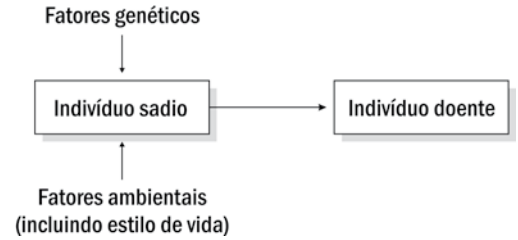
Epidemiologia e saúde pública

Em termos gerais, saúde pública refere-se a ações coletivas visando melhorar a saúde das populações. A epidemiologia, uma das ferramentas para melhorar a saúde pública, é utilizada de várias formas (Figuras 1.3-1.6). Os primeiros estudos epidemiológicos tinham por objetivos investigar a causa (etiologia) das doenças transmissíveis. Tais estudos continuam sendo essenciais porque possibilitam a identificação de métodos preventivos. Nesse sentido, a epidemiologia é uma ciência médica básica que tem por objetivo melhorar a saúde das populações, especialmente dos menos favorecidos.

Causalidade das doenças

Embora algumas doenças sejam causadas unicamente por fatores genéticos, a maioria delas resulta da interação destes com fatores ambientais. A diabetes, por exemplo, apresenta os componentes genéticos e ambientais. Nesse contexto, o ambiente é definido da forma mais ampla possível para permitir a inclusão de qualquer fator biológico, químico, físico, psicológico, econômico e cultural, que possa afetar a saúde (ver Capítulo 9). O comportamento e o estilo de vida são de grande importância nessa conexão, e a epidemiologia é cada vez mais usada para estudar a influência e a possibilidade de intervenção preventiva através da promoção da saúde (Figura 1.3).

Figura 1.3. Causalidade



História natural das doenças

A epidemiologia está, também, preocupada com a evolução e o desfecho (história natural) das doenças nos indivíduos e nos grupos populacionais (Figura 1.4). A aplicação dos princípios e métodos epidemiológicos no manejo de problemas encontrados na prática médica com pacientes, levou ao desenvolvimento da epidemiologia clínica.

Figura 1.4. História natural

Estado de saúde das populações

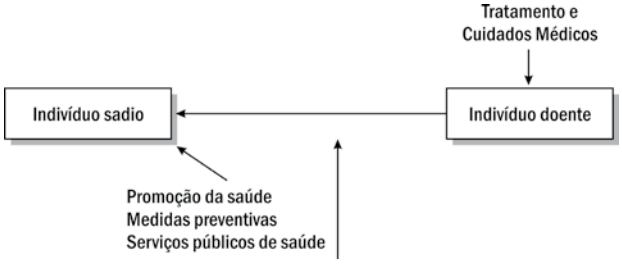
A epidemiologia é frequentemente utilizada para descrever o estado de saúde de grupos populacionais (Figura 1.5). O conhecimento da carga de doenças que subsiste na população é essencial para as autoridades em saúde. Esse conhecimento permite melhor utilização de recursos através da identificação de programas curativos e preventivos prioritários à população. Em algumas áreas especializadas, tais como na epidemiologia ocupacional e ambiental, a ênfase está no estudo de populações com exposições muito particulares.

Figura 1.5. Descrição do estado de saúde das populações

Avaliação de intervenções

Archie Cochrane convenceu epidemiologistas a avaliar a efetividade e a eficiência dos serviços de saúde (Figura 1.6).[11] Como exemplo pode-se citar a determinação do tempo ideal de internação hospitalar por condições específicas, o custo do tratamento da hipertensão arterial sistêmica, a eficiência de medidas sanitárias no controle da doença diarreica e o impacto sobre a saúde pública da redução dos níveis de chumbo nos derivados de petróleo (ver Capítulo 10).

Figura 1.6. Avaliação de intervenções



A aplicação de princípios e métodos epidemiológicos na solução de problemas encontrados na prática médica com pacientes resultou no desenvolvimento da epidemiologia clínica. Similarmente, a epidemiologia tem expandido para outros campos tais como a farmacoepidemiologia, epidemiologia molecular e a epidemiologia genética (Quadro 1.3).[10]

Quadro 1.3. Primeiras observações epidemiológicas

A *Epidemiologia molecular* mede a exposição a substâncias específicas e a resposta biológica precoce através:

- da avaliação das características do hospedeiro mediante resposta aos agentes externos; e
- do uso de marcadores bioquímicos de efeito específico para separar categorias de doenças.

A *Epidemiologia genética* lida com a etiologia, distribuição e controle de doenças em grupos familiares e com a herança genética de doenças nas populações.

As pesquisas em epidemiologia genética nas famílias ou nas populações têm por objetivo estabelecer:

- o componente genético da doença;
- a magnitude do efeito genético em relação a outras fontes de variação no risco de doença; e
- identificar o gene ou genes responsáveis pela doença.

A epidemiologia genética dentro da saúde pública inclui:

- programas de rastreamento populacional;
- organização e avaliação dos serviços de saúde para pacientes com doenças genéticas; e
- avaliação do impacto da genética na prática médica.

Conquistas da epidemiologia

Varíola

A erradicação da varíola contribuiu enormemente para a saúde e o bem-estar de milhares de pessoas, principalmente nos países pobres. A varíola ilustra as realizações e frustrações da saúde pública moderna. Em 1790 foi demonstrado que a contaminação pela va-ríola bovina conferia proteção contra a varíola humana. No entanto, somente 200 anos mais tarde é que foram aceitos e difundidos os benefícios dessa descoberta.

Uma intensa campanha para eliminar a varíola humana foi coordenada durante muitos anos pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A epidemiologia desempenhou papel central nesse processo, principalmente por:

- fornecer informações sobre a distribuição dos casos e sobre o modelo, mecanismos e níveis de transmissão;
- mapeamento de epidemias da doença; e
- avaliação das medidas de controle instituídas (Quadro 1.4).

O fato de não haver hospedeiro animal e o baixo número médio de casos secundários à infecção a partir de casos primários foi fundamental para o sucesso alcançado.

Quando o programa de erradicação da varíola em 10 anos foi proposto pela OMS em 1967, 10 a 15 milhões de novos casos e dois milhões de mortes ocorriam anualmente em 31 países. Entre 1967 e 1976, houve registro da doença somente em dois países, sendo que o último caso notificado, em 1977, era o de uma mulher que havia sido contaminada pelo vírus em laboratório. A varíola foi declarada erradicada em 8 de maio de 1980. [13]

Quadro 1.4. Características epidemiológicas da varíola[12]

Os princípios e métodos epidemiológicos permitiram descobrir que em relação à varíola:

- o único hospedeiro é o ser humano;
- não há forma subclínica;
- pacientes que se recuperaram são imunes e não podem transmitir a infecção;
- quando a varíola ocorre naturalmente não há disseminação rápida como outras doenças infecciosas, tais como sarampo e coqueluche;
- a transmissão é somente através do contato humano de longa duração; e
- a maioria dos pacientes fica acamada quando é infectada limitando, assim, a transmissão da doença.

Vários fatores contribuíram para o sucesso desse programa: compromisso político universal, objetivos técnicos definidos, cronograma preciso, treinamento adequado aos profissionais de saúde e estratégias flexíveis. Além disso, a doença possuía muitas características que tornaram a sua eliminação possível, e havia disponibilidade de uma vacina termoestável efetiva. Em 1979 a OMS possuía estoque suficiente para vacinar contra varíola 200 milhões de pessoas. Esse estoque foi, em seguida, reduzido para 2,5 milhões de doses, mas dada a possibilidade de a varíola ser usada como uma arma biológica, a OMS continua a manter em estoque uma quantidade adequada de vacina. [14]

Envenenamento por metilmercúrio

Na idade média, o mercúrio já era conhecido como uma substância perigosa. Mais recentemente tornou-se um símbolo do perigo da poluição ambiental. Na década de 1950, compostos de mercúrio foram liberados na descarga de água de uma indústria em Minamata, Japão, dentro de uma pequena baía (Quadro 1.5). Isso levou à acumulação de metilmercúrio nos peixes, causando grave envenenamento nas pessoas que os ingeriram.[15]

Quadro 1.5. Doença de Minamata

A epidemiologia desempenhou um papel fundamental na identificação da causa e no controle daquela que foi conhecida como uma das primeiras epidemias causadas pela poluição ambiental. Os primeiros casos de envenenamento foram confundidos com meningite infecciosa. Entretanto, foi observado que a maioria dos 121 pacientes com a doença residia próximo à baía de Minamata. Um inquérito entre pessoas afetadas e não afetadas mostrou que as vítimas pertenciam a famílias cuja principal ocupação era a pesca e a dieta principal a base de peixe. Pessoas que apenas visitavam essas famílias ou que comeram peixe em pequena quantidade não foram acometidas por essa doença. Concluiu-se, então, que algo presente nos peixes causara o envenenamento e que a doença não era transmissível nem geneticamente determinada.

Esse foi o primeiro relato de epidemia por envenenamento com metilmercúrio envolvendo peixes, e levou vários anos de pesquisa para que fosse identificada a causa exata do envenenamento. A doença de Minamata tornou-se uma das doenças ambientais melhor documentadas. Uma segunda epidemia ocorreu na década de 1960 em outra região do Japão. Desde então, envenenamentos menos severos por metilmercúrio em peixes têm sido notificados em diversos países.[15,16]

Febre reumática e doença cardíaca reumática

A febre reumática e a doença cardíaca reumática estão associadas com o baixo nível socioeconômico, particularmente em habitações precárias e aglomeração familiar, situações essas que favorecem a disseminação de infecções estreptocócicas das vias aéreas superiores. Nos países mais desenvolvidos, o declínio da febre reumática co-

Figura 1.7. Ocorrência de febre reumática na Dinamarca, 1862-1962 [17]

meçou no início do século XX muito antes da introdução de drogas efetivas, tais como as sulfonamidas e a penicilina (Figura 1.7). Atualmente, essa doença quase desapareceu em países desenvolvidos, embora ainda existam bolsões de incidência relativamente alta entre grupos socioeconomicamente menos favorecidos.

Estudos epidemiológicos têm, também, demonstrado a importância de fatores socioeconômicos na ocorrência de epidemias da febre reumática e na difusão da amigdalite estreptocócica. Claramente, as causas dessas doenças são mais complexas que aquelas envolvendo o envenenamento por metilmercúrio, para o qual existe um único fator causal específico.

Distúrbios por deficiência de iodo

A deficiência de iodo, predominante em certas regiões montanhosas, causa perda da energia física e mental associada com a produção inadequada do hormônio da tireoide, que contém iodo. O bócio e o cretinismo foram inicialmente descritos há cerca de 400 anos, mas somente no século XX é que foi adquirido conhecimento suficiente que permitiu sua efetiva prevenção e controle. Em 1915, o bócio endêmico foi denominado a doença de mais fácil prevenção, e o uso do sal iodado para o seu controle foi proposto no mesmo ano na Suíça.[18] Os primeiros ensaios clínicos com iodo foram realizados em Ohio, EUA, com 5 mil adolescentes do sexo feminino com idade entre 11 e 18 anos. Os efeitos profiláticos e terapêuticos foram impressionantes e, em 1924, o sal iodado foi, então, introduzido em larga escala em vários países.

O uso de sal iodado é efetivo porque é consumido em todas as classes sociais, em quantidade aproximadamente igual, durante todo o ano. O sucesso desse programa depende da produção e da distribuição do sal, do cumprimento de leis regulatórias, de controle de qualidade e conscientização pública.

Tabagismo, asbesto e câncerde pulmão

O câncer de pulmão era uma doença rara, mas, a partir de 1930, houve um aumento dramático na sua ocorrência, principalmente entre homens. Atualmente, está claro que a principal causa de aumento da taxa de câncer de pulmão é o tabagismo. Os primeiros estudos epidemiológicos estabelecendo a ligação entre o câncer de pulmão e o hábito de fumar foram publicados em 1950: cinco estudos de casos e controles mostraram que o tabagismo estava associado com câncer de pulmão em homens. No entanto, a força de associação encontrada no estudo sobre médicos britânicos (Figura 1.1) deveria ter sido suficiente para estabelecer essa relação, o que acabou sendo, mais tarde, comprovado por diversos estudos com outras populações. Se na época do estudo com médicos britânicos fosse conhecido o método para calcular e interpretar *odds ratio*, o risco relativo de câncer de pulmão entre fumantes seria 14 vezes maior em relação aos não fumantes, o que eliminaria qualquer possibilidade de viés.[21]

Quadro 1.6. Deficiência de Iodo

A epidemiologia tem contribuído para identificar e solucionar o problema da deficiência de iodo; medidas efetivas de prevenção adequada e de uso em grande escala têm sido demonstradas, assim como métodos de monitoração dos programas de iodação. Apesar disso, houve grande atraso na utilização desse conhecimento, fato que prolongou o sofrimento de milhões de pessoas nos países em desenvolvimento onde a deficiência de iodo ainda é endêmica. Nesses locais, cerca de um terço das crianças em idade escolar apresentam ingestão insuficiente de iodo.[19] Um progresso expressivo foi alcançado na última década com quase 70% dos domicílios tendo acesso ao sal iodado comparado aos 20% – 30% alcançados em 1990.[20]

Existem, entretanto, outras causas tais como a poeira do asbesto e a poluição do ar em áreas urbanas que contribuem para o aumento na ocorrência de câncer de pulmão. A exposição ao fumo e ao asbesto interagem elevando substancialmente as taxas de câncer de pulmão nos trabalhadores que estão expostos a ambos (Tabela 1.2).

Os estudos epidemiológicos podem fornecer medidas quantitativas da contribuição de diferentes fatores ambientais na causalidade das doenças. O conceito de causalidade será discutido em maiores detalhes no capítulo 5.

Tabela 1.2. Taxas de mortalidade por câncer de pulmão (por 100 mil habitantes) padronizada por idade em relação ao hábito de fumar e exposição ao asbesto[22]

Exposição ao asbesto	Hábito de fumar	Taxa de mortalidade por câncer de pulmão por 100 mil
Não	Não	11
Sim	Não	58
Não	Sim	123
Sim	Sim	602

Fratura de quadril

A pesquisa epidemiológica sobre acidentes envolve, frequentemente, a colaboração entre epidemiologistas e profissionais das áreas sociais e ambientais. Traumas relacionados a quedas, sobretudo fratura de colo de fêmur (fraturas de quadril) em pessoas idosas, têm atraído a atenção dos pesquisadores devido às implicações para os serviços de saúde quanto ao atendimento dessa população. As fraturas de colo de fêmur aumentam exponencialmente com a idade. Isto se deve à maior tendência de sofrer quedas, à intensidade do trauma na queda e à capacidade de o osso suportar esses traumas. Com o aumento da população idosa, se esforços não forem dirigidos visando à prevenção de acidentes, a incidência de fratura de quadril tenderá a aumentar proporcionalmente.

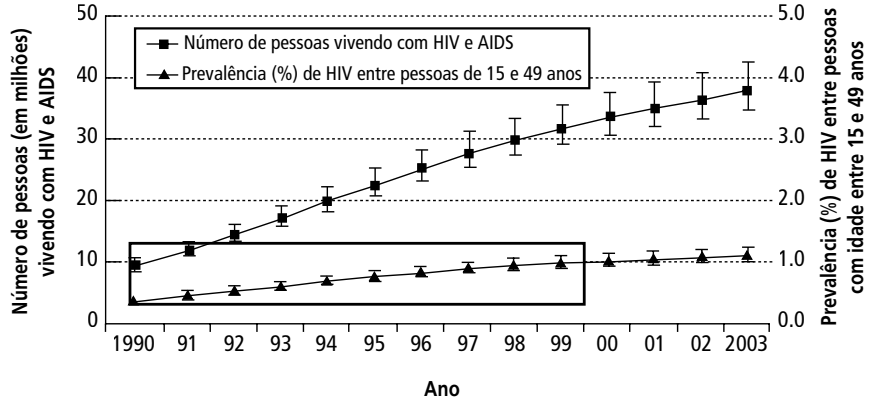
Dentre todos os traumas, a fratura do colo do fêmur é a que responde pelo maior tempo de hospitalização e pelos mais elevados custos de tratamento.[23,24] Em um estudo realizado na Holanda sobre o custo decorrente de traumas, a fratura de quadril – que ocupou somente a décima quarta colocação entre 25 tipos de acidentes – respondeu por 20% de todos os gastos associados a acidentes.

A maioria das fraturas de colo do fêmur é decorrente de quedas, enquanto a maioria dos óbitos associados a essas quedas é resultante de complicações dessas fraturas, especialmente entre idosos. Entretanto, a importância relativa dessas influências não é clara e, como consequência, a estratégia ideal para prevenir fraturas de quadril não está bem definida. A epidemiologia tem um papel vital na identificação de fatores modificáveis que possam reduzir a ocorrência dessas fraturas.

HIV/AIDS

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foi identificada, inicialmente, como uma doença completamente distinta em 1981, nos EUA. Em 1990, foi estimado que 10 milhões de pessoas estavam infectadas pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Desde então, 25 milhões de pessoas morreram de AIDS e mais 40 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV,[27] o que torna a doença uma das maiores epidemias infecciosas já registradas na história da humanidade (Figura 1.8).[28]

Figura 1.8. Epidemia mundial de AIDS entre 1990 e 2003[28]



Dentre as 3,1 milhões de mortes por AIDS em 2005, aproximadamente 95% ocorreram em países pobres, sendo 70% na África subsaariana e 20% na Ásia. A maioria dos 4,3-6,6 milhões de pessoas recém-infectadas pelo HIV vive nessas regiões. Entretanto, os níveis de infecção e a forma de transmissão variam consideravelmente nessas regiões e entre seus países (Quadro 1.7).

A AIDS tem um longo período de incubação e, sem tratamento, cerca de metade dos infectados com o vírus da imunodeficiência humana desenvolvem a doença dentro de nove anos de infecção (ver Capítulo 7). O vírus é encontrado no sangue, sêmen e nas secreções vaginais. A transmissão ocorre principalmente através da relação sexual ou do compartilhamento de agulhas contaminadas. O vírus pode, também, ser transmitido através da transfusão de sangue contaminado ou de seus derivados, e de uma mãe infectada ao seu bebê durante o parto ou ainda pela amamentação.

Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA)

Apesar da perspectiva de baixa mortalidade ou carga de doença, a epidemia da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) evidenciou a vulnerabilidade mundial a novas infecções.[30,31] Mostrou, também, a fragilidade dos serviços públicos de saúde, não somente na

Ásia como também em países desenvolvidos, como o Canadá, por exemplo. A SARA surgiu em novembro de 2002 no sul da China em dois pacientes com pneumonia atípica de causa desconhecida. A sua disseminação pelo ar a partir de pessoas altamente infectadas foi rápida nos meses seguintes, resultando em mais de 8 mil casos e cerca de 900 óbitos em 12 países.[31] A taxa de mortalidade foi mais baixa em locais onde a SARA foi adquirida na comunidade e mais alta quando adquirida em hospital, onde os profissionais de saúde ficavam próximos ou repetiam o contato com pessoas infectadas.[30]

Quadro 1.7. HIV, epidemiologia e prevenção

Estudos epidemiológicos e sociológicos têm desempenhado um papel importante na identificação de epidemias, determinação do padrão de disseminação, identificação de fatores de risco e seus determinantes, e avaliação de intervenções visando prevenção, tratamento e controle. O controle de qualidade do sangue doado, o incentivo à prática de sexo seguro, o tratamento de outras doenças sexualmente transmissíveis, a proibição do compartilhamento de seringas e a prevenção da transmissão do vírus da mãe para a criança através da administração de drogas antirretrovirais são as principais formas para controlar a disseminação do HIV/AIDS. Com o desenvolvimento de novas drogas antirretrovirais administradas em combinação, não somente a expectativa de vida das pessoas infectadas tem sido prolongada como também a sua qualidade tem melhorado. Entretanto, o alto custo das drogas limita o seu uso, uma vez que a maioria dos portadores de HIV não tem acesso a esse tipo tratamento. Um esforço em escala internacional para o tratamento de portadores de HIV/AIDS – "campanha 3x5" (3 milhões de pessoas tratadas até o final de 2005),[29] – possibilitou o fornecimento de medicamento a 1 milhão de pessoas, o que resultou na prevenção entre 250 mil e 350 mil mortes. O próximo objetivo global é universalizar o acesso ao tratamento de HIV/AIDS até 2010. A epidemiologia tem dado grande contribuição para o entendimento da pandemia da AIDS. No entanto, somente o conhecimento não garante a realização de ações preventivas apropriadas sobre essa doença.

Importantes lições têm sido aprendidas a partir da experiência com a epidemia da SARA. Por exemplo, a SARA demonstrou que as epidemias podem ter, além do impacto sobre o estado de saúde, consequências econômicas e sociais significativas. Esses efeitos demonstram a importância que uma nova doença grave pode assumir em um mundo globalizado.[30]

Questões para estudo

1.1 A Tabela 1.1 mostra que houve cerca de 40 vezes mais casos de mortes por cólera em uma área que em outra. Esse fato reflete o risco de contrair cólera em cada uma das áreas estudadas?

1.2 De que outras maneiras poderia ser estudado o papel do abastecimento de água na causalidade das mortes por cólera?

1.3 Por que o estudo mostrado na Figura 1.2 foi restrito a médicos?

1.4 Que conclusões podem ser tiradas da Figura 1.2?

1.5 Que fatores devem ser levados em consideração ao se interpretar a distribuição geográfica das doenças?

1.6 Que mudanças foram verificadas na ocorrência de febre reumática na Dinamarca, durante o período referido na Figura 1.7? Como explicar isso?

1.7 O que mostra a Tabela 1.2 sobre a contribuição da exposição ao asbesto e ao fumo sobre o risco de câncer de pulmão?

Referências

1. Beaglehole R, Bonita R. Public health at the crossroads: achievements and prospects. Cambridge, Cambridge University Press, 2004.
2. Johansen PV, Brody H, Rachman S. Rip M. *Cholera, Cholorform, and the Science of Medicine: a life of John Snow*. Oxford, Oxford University Press, 2003.
3. Snow J. *On the mode of communication of cholera*. London, Churchill,1855. (Reprinted in: *Snow on cholera. a reprint of two papers*. New York, Hafner Publishing Company, 1965).
4. Doll R, Hill A. Mortality in relation to smoking: ten years' observations on British doctors. *BMJ* 1964;1:1399-410.
5. Doll R, Peto R, Boreham J. Sutherland 1. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on British doctors. *BMJ* 2004;328:1519-28.
6. Lee JW. Public health is a social issue. *Lancet* 2005;365:1005-6.
7. Irwin A, Valentine N, Brown C, Loewenson R, Solar O, et al. The Commission on Social Determinants of Health: Tackling the social roots of health inequities. *PloS Med* 2006;3:el06.
8. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet* 2005;365:1099-104.
9. Last JM. *A dictionary of epidemiology*, 4th ed. Oxford, Oxford University Press, 2001.
10. Zimmern RL. Genetics in disease prevention. In: Puncheon D ed, *Oxford Handbook of Public Health Practice*. Oxford, Oxford University Press, 2001:544-549.
11. Cochrane AL. *Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services*. London: Nuffield provincial Provinces Trust, 1972. (Reprinted in 1989 in association with the BMJ; reprinted in 1999 for Nuffield Trust by the Royal Society of Medicine Press, London. ISBN I-85315-394-X).
12. Moore ZS, Seward JF, Lane M. Smallpox. *Lancet* 2006;367:425-35.
13. Pennington H. Smallpox and bioterrorism. *Bull World Health Organ* 2003;81:762-7.
14. *Global smallpox vaccine reserve: report by the secretariat*. Geneva, World Health Organization, 2004. http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB115/B115_36_en.pdf
15. McCurry J. Japan remembers Minamata. *Lancet* 2006;367:99-100.
16. *Methylmercury (Environmental health criteria, No 101)*. Geneva, World Health Organization, 1990.
17. Taranta A, Markowitz M. *Rheumatic fever: a guide to its recognition, prevention and cure*, 2nd ed. Lancaster, Kluwer Academic Publishers, 1989.
18. Hetzel BS. From Papua to New Guinea to the United Nations: the prevention of mental defect due to iodine deficiency disease. *Aust J Public Healt*h 1995;19:231-4.
19. De Benoist B, Andersson M, Egli I, et al., eds. *Iodine status. worldwide WHO data base on iodine deficiency*. Geneva, World Health Organization, 2004.
20. Hetzel BS. Towards the global elimination of brain damage due to iodine deficiency – the role of the International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Int J Epidemiol* 2005;34:762-4.
21. Thun MJ. When truth is unwelcome: the first reports on smoking and lung cancer. *Bull World Health Organ* 2005;83:144-53.

22. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposures, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330:473-90.

23. Meerding WJ, Mulder S, van Beeck EF. Incidence and costs of injuries in the Netherlands. *Eur J Public Health* 2006;16:272-78.

24. Johnell O. The socio-economic burden of fractures: today and in the 21 st century. [Medline]. *Am J Med* 1997;103:S20-26.

25. Cumming RG, Nevitt MC, Cummings SR. Epidemiology of hip fractures. *Epidemiol Rev* 1997;19:244-57. Medline

26. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HO, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* l981;305:1425-31.

27. *2004 Report on the global AIDS epidemic. 4th global report.* Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2004

28. *AIDS Epidemic Update. December*, 2005. Geneva, UNAIDS/WHO, 2005.

29. Jong-wook L. Global health improvement and WHO: shaping the future. *Lancet* 2003;362:2083-8.

30. *SARS. How a global epidemic was stopped*. Manila, WHO Regional Office for the Western Pacific, 2006.

31. Wang MD, Jolly AM. Changing virulence of the SARS virus: the epidemiological evidence. *Bull World Health Organ* 2004;82:547-8.

32. Assessing the impact and costs of SARS in developing Asia. Asian development outlook update 2003. Asian Development Bank, 2003. http://www.adb.orgl/Documents/Books/ADO/2003/update/sars.pdf.

Capítulo 2

Medindo saúde e doença

Mensagens-chave

- Medir saúde e doença é fundamental para a prática da epidemiologia.
- Diversas medidas são utilizadas para caracterizar a saúde das populações.
- O estado de saúde da população não é totalmente medido em muitas partes do mundo, e essa falta de informações constitui um grande desafio para os epidemiologistas.

Definindo saúde e doença

Definições

A mais ambiciosa definição de saúde foi a proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1948: "Saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a mera ausência de doença".[1] Essa definição, embora criticada devido à dificuldade em definir e mensurar bem-estar, permanece sendo um ideal. Em 1977, a Assembleia Mundial de Saúde decidiu que a principal meta de todos os países membros da OMS seria alcançar para todas as pessoas, até o ano 2000, um nível de saúde que permitisse o desempenho de uma vida social e economicamente produtiva. Esse compromisso de "Saúde para todos" foi renovado em 1998 e novamente em 2003.[2]

Definições mais práticas de saúde e doença tornam-se necessárias; a epidemiologia concentra-se em aspectos da saúde que são relativamente fáceis de medir e prioritários à ação.

As definições dos estados de saúde utilizadas pelos epidemiologistas tendem a ser extremamente simples, como, por exemplo, "doença presente" ou "doença ausente" (ver Quadro 2.1). O desenvolvimento de critérios para determinar a presença de uma doença requer a definição de "normalidade" e "anormalidade". Entretanto, pode ser difícil definir o que é normal, e frequentemente não há uma clara distinção entre normal e anormal, especialmente quando são consideradas as variáveis contínuas com distribuição normal que podem estar associadas a diversas doenças (ver Capítulo 8).

Por exemplo, algoritmos sobre o ponto de corte para o tratamento da pressão arterial são arbitrários. Isso ocorre porque que há um contínuo aumento no risco de doença cardiovascular a cada nível de aumento da pressão (ver Capítulo 6). Um ponto de corte específico para um valor anormal é baseado na *definição operacional* e não somente em um valor absoluto qualquer. Considerações similares aplicam-se para riscos à saúde: por exemplo, os algoritmos que consideram o nível seguro da pressão sanguínea são baseados no julgamento da evidência disponível, que são passíveis de modificações ao longo do tempo (ver Capítulo 9).

Critérios diagnósticos

Os critérios diagnósticos são frequentemente baseados nos sintomas, sinais, história clínica e resultados de testes. Por exemplo, a hepatite pode ser identificada pela presença de anticorpos no sangue; a asbestose pode ser identificada pelos sinais e sintomas específicos de alterações pulmonares, comprovação radiográfica de fibrose do tecido pulmonar ou espessamento pleural e história de exposição ao asbesto. A Tabela 2.1 mostra que o diagnóstico de febre reumática pode ser baseado em várias manifestações da doença, com alguns sinais sendo mais importantes do que outros.

Quadro 2.1. Definição de caso

Qualquer que seja a definição utilizada em epidemiologia, é essencial que seja claramente estabelecida, fácil de usar e padronizada nas mais variadas condições por diferentes pessoas. Uma definição clara e concisa de caso permite medir a mesma condição em diferentes grupos ou pessoas[1]. As definições utilizadas na prática clínica são menos rígidas e frequentemente influenciadas pelo julgamento clínico. Isso ocorre porque na clínica é possível dar um passo de cada vez, ou seja, solicitar vários testes até que o diagnóstico seja confirmado. O mesmo não ocorre em epidemiologia.

Em algumas situações, o uso de critérios mais simples é suficiente. Por exemplo, a redução de mortalidade por pneumonia bacteriana em crianças de países em desenvolvimento, depende de detecção precoce e tratamento rápido. O algoritmo para manejo de casos proposto pela OMS recomenda que a detecção dos casos de pneumonia seja baseada somente nos sinais clínicos, sem ausculta, radiografia pulmonar ou testes laboratoriais. O único equipamento requerido é um relógio para contar a frequência respiratória. O uso de antibióticos em casos suspeitos de pneumonia, baseada apenas nos achados clínicos, está recomendado em locais onde existe alta taxa de pneumonia bacteriana e onde há falta de recursos que permitam diagnosticar outras causas.[5]

Do mesmo modo, em 1985, a OMS definiu o critério diagnóstico para AIDS para ser utilizado em localidades com recursos diagnósticos limitados. Essa definição requer a presença de somente dois sinais maiores (perda de peso de pelo menos 10% em relação ao peso total, presença de diarreia crônica ou febre prolongada) e um sinal menor (tosse persistente, herpes-zóster, linfadenopatia generalizada, etc.). Em 1993, o *Center for Disease Control* (CDC) decidiu considerar como portador da doença todos os indivíduos infectados com o vírus HIV com contagem de CD4+ e células T menores que 200 por microlitro.[7]

Tabela 2.1. Critério de Jones (revisados, 1992) para o diagnóstico de episódio inicial de febre reumática[4]

A presença de dois sinais maiores ou de um sinal maior e dois menores, desde que precedida de infecção por *Streptococcus* do grupo Aa, indica alta probabilidade de ocorrência de febre reumática[a]

Sinais maiores	Sinais menores
Cardite	**Clínicos**
Poliartrite	Artralgia
Coreia	Febre
Eritema marginado	**Achados Laboratoriais**
Nódulos subcutâneos	Reagentes da fase aguda elevados:
	– taxa de sedimentação de eritrócitos
	– proteína C reativa
	Intervalo P-R prolongado

[a] Sinais que confirmam infecção prévia por estreptococos do grupo A:
– cultura positiva de esfregaço da faringe ou teste rápido para antígeno estreptocócico
– título de anticorpo antiestreptococos elevado ou em ascensão.

Os critérios diagnósticos podem se modificar rapidamente em consequência do avanço do conhecimento científico ou do aperfeiçoamento de técnicas diagnósticas. Podem ainda mudar de acordo com o contexto em que estão sendo usados. Por exemplo, o critério diagnóstico inicialmente definido pela OMS para infarto agudo miocárdio em estudos epidemiológicos foi modificado quando foi introduzido do eletrocardiograma na década de 1980 (o Código de Minnesota)[8,9] e quando foi possível dosar as enzimas cardíacas na década de 1990.[10]

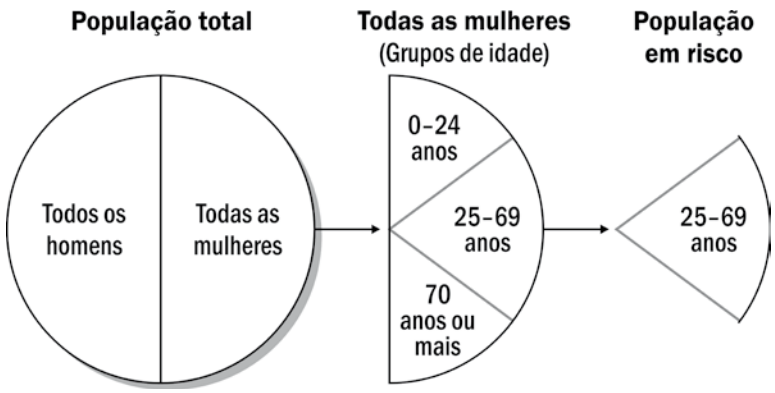
Medindo a ocorrência de doenças

Várias medidas da ocorrência de doenças são baseadas nos conceitos fundamentais de incidência e prevalência. Infelizmente, os epidemiologistas ainda não chegaram a um consenso quanto à definição de muitos termos por eles utilizados. Neste livro serão utilizadas as definições propostas no Dictionary of Epidemiology (2001).[11]

População em risco

Um importante fator a considerar no cálculo das medidas de ocorrência de doenças é o total de pessoas expostas, ou seja, indivíduos que podem vir a ter a doença. Idealmente, esse número deveria incluir somente pessoas que são potencialmente suscetíveis de adquirir a doença em estudo. Por exemplo, os homens não deveriam ser incluídos no cálculo da ocorrência de câncer de colo uterino (Figura 2.1).

Figura 2.1. População em risco em um estudo sobre carcinoma de colo uterino



As pessoas susceptíveis a determinadas doenças são chamadas de população em risco e podem ser estudadas conforme fatores demográficos, geográficos e ambientais. Por exemplo, acidentes de trabalho só ocorrem entre pessoas que estão trabalhando. Assim, a população em risco é constituída somente por trabalhadores. Em alguns países, a brucelose só ocorre entre as pessoas que manipulam animais infectados, neste caso a população em risco consiste somente daquela que trabalha em fazendas e matadouros.

Incidência e prevalência

Incidência indica o número de casos novos ocorridos em um certo período de tempo em uma população específica, enquanto prevalência refere-se ao número de casos (novos e velhos) encontrados em uma população definida em um determinado ponto no tempo. Estas são, fundamentalmente, as diferentes formas de medir a ocorrência de doenças nas populações (Ver Tabela 2.2). A relação entre incidência e prevalência varia entre as doenças. Uma mesma doença pode apresentar baixa incidência e alta prevalência – como no diabetes – ou alta incidência e baixa prevalência – como no resfriado comum. Isso implica dizer que o resfriado ocorre mais frequentemente do que o diabetes, mas por um curto período, enquanto que o diabetes aparece menos frequentemente, mas por um longo período.

Tabela 2.2. Diferenças entre incidência e prevalência

	Incidência	Prevalência
Numerador	Número de novos casos de doença durante um período específico de tempo;	Número de casos existentes (novos e velhos) de uma doença em um ponto do tempo;
Denominador	População em risco;	População em risco;
Foco	Se o evento é um novo caso; Tempo de início da doença;	Presença ou ausência de doença; O período de tempo é arbitrário, pode ser um curto espaço de tempo;
Utilização	Expressa o risco de tornar-se doente; É a principal medida para doenças ou condições agudas, mas pode, também, ser utilizada para doenças crônicas; Mais útil em estudos de causalidade.	Estima a probabilidade de a população estar doente no período do tempo em que o estudo está sendo realizado; Mais útil em estudos que visam determinar a carga de doenças crônicas em uma população e suas implicações para os serviços de saúde.

Observação: se os casos incidentes não são resolvidos e continuam por todo o tempo, então eles tornam-se casos prevalentes. Neste caso, prevalência = incidência x duração.

A medida da prevalência e da incidência envolve, basicamente, a contagem de casos em uma população em risco. A simples quantificação do número de casos de uma doença, sem fazer referência à população em risco, pode ser utilizada para dar uma ideia da magnitude do problema de saúde ou da sua tendência, em curto prazo, em uma população como, por exemplo, durante uma epidemia. O Boletim Epidemiológico Semanal da OMS contém dados de incidência na forma de número de casos, os quais, apesar de apresentados na forma bruta, podem fornecer informações úteis sobre o desenvolvimento de epidemias de doenças transmissíveis.

O termo "taxa de ataque" é frequentemente utilizado, ao invés de incidência, durante uma epidemia de doença em uma população bem definida em um curto período de tempo. A taxa de ataque pode ser calculada como o número de pessoas afetadas dividido pelo número de pessoas expostas. Por exemplo, no caso de uma epidemia por intoxicação alimentar, a taxa de ataque é calculada para cada tipo de alimento ingerido e, então, essas taxas são comparadas para se identificar a fonte de infecção.

Dados sobre prevalência e incidência tornam-se mais úteis quando transformados em taxas (Tabela 1.1). Uma taxa é calculada dividindo-se o número de casos pelo número de pessoas em risco e é expressa como casos por 10^n pessoas. Alguns epidemiologistas utilizam o termo "taxa" somente para medir a ocorrência de doença por

unidade de tempo (semana, ano, etc.). Neste livro, o termo "doença" será utilizado no seu sentido mais amplo, incluindo doença clínica, alterações bioquímicas e psicológicas, acidentes e doença mental.

Taxa de prevalência

A prevalência (P) de uma doença é calculada como segue:

$$P = \frac{\text{Número de pessoas com a doença}}{\text{População em risco}} \ (\text{x } 10^n)$$

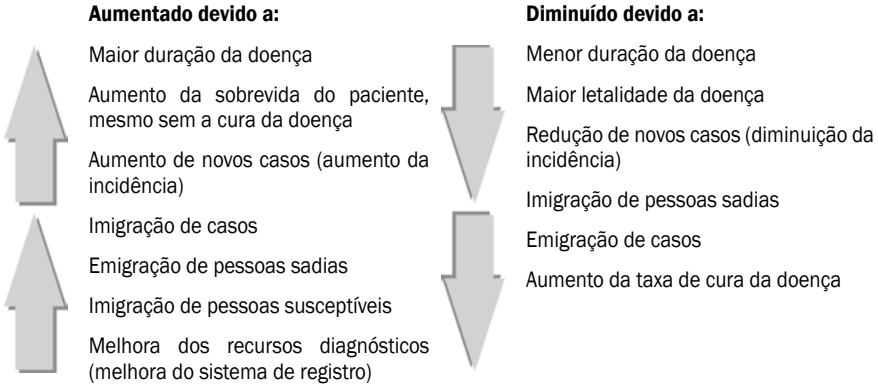
Nem sempre os dados sobre população em risco estão disponíveis. Por essa razão, em muitas situações, a população total da área estudada é utilizada como uma aproximação.

A taxa de prevalência é frequentemente expressa como casos por 100 (%) ou por mil (‰) pessoas. Neste caso, "P" tem de ser multiplicado por 10^n. Se o dado for coletado para um ponto específico de tempo, "P" é a "taxa de prevalência pontual". Algumas vezes é mais conveniente utilizar a "taxa de prevalência no período", calculada como o número total de pessoas que tiveram a doença em um determinado período de tempo, dividido pela população em risco de ter a doença no meio desse período.

Sem levar em conta a idade das pessoas acometidas (ou em risco), os principais fatores que determinam a taxa de prevalência são:

- a severidade da d oença (se muitas pessoas que desenvolvem a doença morrem, a prevalência diminui);
- a duração da doença (se uma doença é de curta duração, sua taxa prevalência é menor do que a de uma doença com longa duração);
- o número de novos casos (se muitas pessoas contraírem a doença, sua taxa de prevalência será maior do que se poucas pessoas a contraírem).

Figura 2.2. Fatores que podem influenciar as taxas de prevalência



Uma vez que a prevalência pode ser determinada por muitos fatores não relacionados à causa da doença, estudos de prevalência, em geral, não proporcionam fortes evidências de causalidade. Medidas de prevalência são, entretanto, úteis na avaliação de necessidades em saúde (curativas ou preventivas) e no planejamento dos serviços

de saúde. A taxa de prevalência é uma medida útil para condições cujo início é insidioso, gradual, como o diabetes ou artrite reumatoide.

A taxa de prevalência de diabetes tipo 2 (não insulinodependente) tem sido medida em várias populações utilizando-se o critério proposto pela OMS (Tabela 2.3). Essa tabela mostra a importância dos fatores sociais e ambientais na determinação dessa doença bem como a necessidade por serviços de saúde entre diabéticos em diferentes populações.

Tabela 2.3. Prevalência ajustada para a idade de diabetes melitus não insulinodependente em uma população selecionada (30-64 anos)[12]

Grupo étnico População/subgrupo	Taxa de prevalência ajustada por idade (%) Homens	 Mulheres
Origem chinesa		
China	1,6	0,8
Ilhas Maurício	16,0	10,3
Cingapura	6,9	7,8
Origem indiana		
Ilhas Fiji		
Rural	23,0	16,0
Urbana	16,0	20,0
Sul da Índia		
Rural	3,7	1,7
Urbana	11,8	11,2
Cingapura	22,7	10,4
Sri Lanka	5,1	2,4

Taxa de incidência

A incidência refere-se à velocidade com que novos eventos ocorrem em uma determinada população. A incidência leva em conta o período de tempo em que os indivíduos estão livres da doença, ou seja, em risco de desenvolvê-la.

A maneira mais precisa de calcular a incidência é através da "taxa de incidência pessoa-tempo em risco" proposta por Last.[11] Para cada ano de observação, e até que a pessoa desenvolva a doença ou seja perdida do acompanhamento, cada pessoa da população em estudo contribui com uma pessoa-ano ou dia, semana, mês no denominador.

A taxa de incidência é calculada da seguinte forma:

$$I = \frac{\text{Número de pessoas que adoeceram no período}}{\text{Pessoa-tempo em risco}} \text{ X } (10^n)$$

O numerador refere-se estritamente à primeira manifestação da doença. A unidade da densidade de incidência deverá incluir sempre uma dimensão de tempo (dia, mês, ano, etc.).

Para cada indivíduo na população, o tempo em risco é aquele durante o qual a pessoa permaneceu livre da doença. Para o cálculo da densidade de incidência, o denominador é constituído pela soma de todos os períodos livres de doença para todos os participantes do estudo.

A densidade de incidência leva em conta o período de tempo durante o qual cada indivíduo esteve livre da doença e, portanto, em risco de desenvolvê-la. Uma vez que, em geral, não é possível medir esses períodos de maneira precisa, o denominador é obtido de maneira aproximada, multiplicando-se a população média ao longo do estudo pelo tempo de acompanhamento. Se a população em estudo for grande e estável e a doença de baixa incidência, esse método é razoavelmente acurado.

Em um estudo realizado nos Estados Unidos, foi medida a taxa de incidência de acidente vascular cerebral em 118.539 mulheres com idade entre 30-55 anos que, em 1976, não tinham história de doença coronariana, acidente vascular cerebral ou câncer (Tabela 2.4). Um total de 274 casos de acidente vascular cerebral foi observado ao longo de oito anos de acompanhamento (908.447 pessoas/ano). A taxa de densidade de incidência de acidente vascular cerebral para toda a população foi de 30,2 por 100 mil pessoas/ano de observação; a taxa foi maior entre as mulheres fumantes do que entre as não fumantes e intermediária entre as ex-fumantes.

Tabela 2.4. Relação entre hábito de fumar e taxa de incidência de acidente vascular cerebral (AVC) em uma coorte de 118.539 mulheres[13]

Hábito de fumar	Número de casos de AVC	Pessoas/ano em observação (8 anos)	Densidade de incidência de AVC (por mil) pessoas/ano
Nunca fumou	70	395.594	17,7
Ex-fumante	65	232.712	27,9
Fumante	139	280.141	49,6
Total	274	908.447	30,2

Taxa de incidência cumulativa ou risco

A incidência cumulativa é a maneira mais simples de medir a ocorrência de uma doença. Diferente da densidade de incidência, o denominador na taxa de incidência cumulativa é a população em risco no início do estudo.

A incidência cumulativa é calculada da seguinte forma:

$$\textit{Incidência cumulativa} = \frac{\text{Número de pessoas que desenvolveram a doença no período}}{\text{Número de pessoas sem a doença no início do período}} (\text{X } 10^{n})$$

A incidência cumulativa é frequentemente apresentada como o número de casos por mil pessoas. A Tabela 2.4 mostra que a incidência cumulativa para acidente vascular cerebral no período de oito anos foi de 2,3 por mil (274 casos de acidente vascular cerebral dividido por 118.539 mulheres que participaram do estudo). Do ponto de vista estatístico, a incidência cumulativa refere-se à probabilidade (ou risco) de um indivíduo da população vir a desenvolver a doença durante um período específico de tempo.

O período de estudo pode ter qualquer duração, mas geralmente dura vários anos ou até mesmo a vida toda. Assim, o conceito de incidência cumulativa é similar ao conceito de "risco de morte" usado nas tábuas de vida e nos cálculos atuariais. A incidência cumulativa, dada sua simplicidade, é adequada para divulgar informações em saúde para o público em geral.

Letalidade

A letalidade mede a severidade de uma doença e é definida como a proporção de mortes dentre aqueles doentes por uma causa específica em um certo período de tempo.

$$\textit{Letalidade (\%)} = \frac{\text{Número de mortes de uma determinada doença em certo período}}{\text{Número de doentes por determinada doença no mesmo período}} \text{ X } 100$$

Inter-relações entre as diferentes medidas

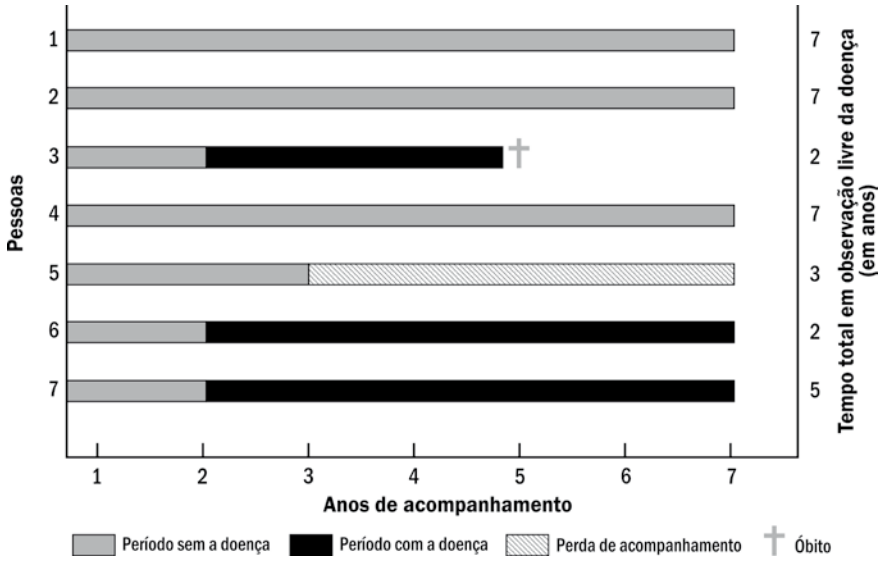
A prevalência depende da incidência e da duração da doença. Se a prevalência é baixa e não varia de forma significativa com o tempo, pode ser calculada da seguinte forma:

$$P = \text{Incidência X duração média da doença}$$

A incidência cumulativa de uma doença depende da densidade de incidência e da duração do acompanhamento. Uma vez que a densidade de incidência varia com a idade, recomenda-se utilizar valores específicos para cada grupo etário. Quando a densidade de incidência é baixa ou quando o período de acompanhamento é curto, a incidência cumulativa é uma boa aproximação da densidade de incidência.

A Figura 2.3 ilustra as várias medidas de doença. Esse exemplo é hipotético e baseia-se em um estudo com sete pessoas acompanhadas durante sete anos.

Figura 2.3. Exemplo de cálculo de medidas de ocorrência de doenças



Na Figura 2.3 pode ser visto que:

- **a densidade de incidência** da doença ao longo de sete anos de acompanhamento refere-se ao número de novos casos (3) dividido pela soma do período de tempo em risco de desenvolver a doença (33 pessoas/ano), ou seja, 9,1 casos por 100 pessoas/ano;

- **a incidência cumulativa** é o número de novos casos na população em risco (3) dividido pelo número de pessoas livres da doença no início do estudo (7), ou seja, 43 casos por 100 pessoas durante os sete anos;
- **a duração média** da doença é obtida dividindo o número total de anos com a doença pelo número de casos, ou seja, 13/3=4,3 anos;
- **a prevalência** depende do momento no tempo em que o estudo é realizado. Por exemplo, no início do quarto ano, a prevalência é dada pela divisão entre o número de pessoas doentes (2) e o número de pessoas expostas (6), o que resulta em 0,33 caso por pessoa ou 33 casos para cada 100 pessoas. Se fosse aplicada a fórmula dada na página 19, a prevalência média seria de 0,3 casos por pessoa ou 30 casos para cada 100 pessoas.
- **a letalidade** é de 33%, representando uma morte para cada 3 casos diagnosticados.

Utilização da informação disponível para medir saúde e doença

Mortalidade

Frequentemente os epidemiologistas iniciam uma investigação sobre o estado de saúde de uma população a partir de informações que são rotineiramente coletadas. Em muitos países desenvolvidos, os óbitos e suas causas são registrados nos atestados de óbitos, os quais, também, contem informações sobre idade, sexo, data de nascimento e local de residência. A Classificação Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID) fornece a classificação dos óbitos.[14] O CID é revisado periodicamente levando em consideração o surgimento de novas doenças e mudanças nos critérios diagnósticos de doenças já conhecidas (Quadro 2.2). A Classificação Internacional de Doenças está, atualmente, em sua décima revisão, sendo, por essa razão, chamada de CID 10.

Quadro 2.2. Classificação Internacional das Doenças (CID)

O CID-10 começou a ser utilizado em 1992. Essa classificação é a mais recente de uma série iniciada em 1850. O CID tornou-se o padrão de classificação diagnóstica para todos os propósitos epidemiológicos e de registros em saúde.

O CID-10 é utilizado para classificar doenças e outros problemas de saúde em diferentes tipos de registros, incluindo atestados de óbito e registros hospitalares. Essa classificação permite resgatar informações clínicas e epidemiológicas e compará-las com estatísticas nacionais de morbimortalidade.

Limitações dos atestados de óbitos

Os dados provenientes das estatísticas de mortalidade são afetados por várias fontes de erros, mas, dentro de uma perspectiva epidemiológica, fornecem dados valiosos sobre o estado de saúde das populações. A utilização dos dados depende, entre outros, do adequado preenchimento dos registros, da acurácia na determinação da causa básica do óbito, especialmente entre idosos, nos quais as taxas de autópsias são frequentemente baixas.

Os epidemiologistas utilizam com grande frequência as estatísticas de mortalidade para avaliar a carga de doença nas populações e, também, para avaliar mudanças na ocorrência de doenças ao longo do tempo. Entretanto, em muitos países, as estatísticas básicas de mortalidade não estão disponíveis, em geral pela falta de recursos para estabelecer um sistema rotineiro de registro vital. O fornecimento de informações acuradas sobre a causa mortis é prioritário para os serviços de saúde.[15]

Limitações do sistema de registros vitais

Os dados sobre mortalidade da OMS incluem somente um terço dos óbitos entre adultos em todo o mundo, sendo estes oriundos principalmente dos países industrializados.[16, 17] Nem todos os países são capazes de enviar seus dados sobre mortalidade para a OMS e há casos em que as informações disponíveis não são de boa qualidade. Em alguns países, o sistema de registro vital cobre apenas parte do país, como áreas urbanas, por exemplo. Em outros países, embora toda a área geográfica seja coberta, nem todos os óbitos são registrados. Há ainda países que validam seus óbitos através de amostras representativas da população como ocorre, por exemplo, na China e na Índia. Finalmente, há ainda países que realizam vigilância demográfica provendo taxas de mortalidade para populações específicas.[18]

Autópsia verbal

A autópsia verbal é um método indireto para determinar a causa do óbito a partir da obtenção junto a familiares de informações sobre sinais, sintomas e circunstâncias que precederam a morte. Em países pobres, a autópsia verbal é o único método para obter uma estimativa quanto a distribuição das causas do óbito.[20] Esse método é bastante utilizado tanto no contexto da vigilância demográfica quanto no de amostras dos sistemas de registro. A diversidade de ferramentas e métodos utilizados dificulta a comparação de causas de óbito entre diferentes localidades ao longo do tempo.[21]

Estimativas comparáveis

Mesmo em países onde as causas de óbitos são avaliadas por profissionais qualificados, erros de classificação podem, também, ocorrer. As principais razões são:

- erros sistemáticos no diagnóstico;
- atestados de óbito incorretos ou incompletos;
- uso inadequado do CID, por desconhecimento de suas regras, quando da seleção da causa subjacente;
- variações no uso de códigos de categorias para causas de óbito desconhecidas.

Por essas razões, a comparação de dados entre países pode ser imprópria. A OMS trabalha com países que produzem estimativas locais que são, então, ajustadas para essas diferenças (Quadro 2.3).

Quadro 2.3. Comparação de dados a partir de estatísticas oficiais

Uma avaliação recente sobre causa de morte em 192 países membros da OMS mostrou que somente 23 deles apresentavam dados de alta qualidade assim definidos:

- mais de 90% dos dados estão completos;
- causas indeterminadas de óbito somam menos de 10% do total;
- utilizam códigos do CID-9 ou CID-10.

As estimativas em nível de país que a OMS produz são mais completas e acuradas do que os dados disponibilizados pelos próprios países. Essas estimativas baseiam-se em dados provenientes de 112 sistemas nacionais de registros vitais, que incluem informações sobre 18,6 milhões de óbitos anualmente, representando um terço de todas as mortes ocorridas no mundo. Informações oriundas de amostras de sistemas de registros, laboratórios e estudos epidemiológicos são também usadas para melhorar essas estimativas.

Onde existe um sistema nacional de registro vital e são incluídos na base de dados da OMS:

- Os certificados de óbito podem não estar completos;
- Os segmentos mais pobres da população podem não estar sendo cobertos;
- Os óbitos podem não estar sendo relatados por razões culturais ou religiosas;
- A idade do óbito pode não ser informada de forma precisa.

Outros fatores contribuem para que os sistemas de registros não sejam confiáveis, dentre os quais, registro tardio, perda de dados e erro no relato ou na classificação da causa do óbito.[19]

Como pode levar muito tempo para que os países construam um sistema de registro vital de boa qualidade, métodos alternativos são frequentemente utilizados para determinar a causa do óbito e estimar a mortalidade.

Taxas de mortalidade

A taxa de mortalidade geral (ou coeficiente de mortalidade geral) é calculada da seguinte forma:

$$\textit{Taxa de mortalidade geral} = \frac{\text{Número de óbitos no período}}{\text{População no meio do período}} \text{ X } 10^n$$

A principal desvantagem da taxa de mortalidade geral é o fato de não levar em conta que o risco de morrer varia conforme o sexo, idade, raça, classe social, entre outros fatores. Não se deve utilizar esse coeficiente para comparar diferentes períodos de tempo ou diferentes áreas geográficas. Por exemplo, o padrão de mortalidade entre residentes em áreas urbanizadas, famílias muito jovens, é provavelmente diferente daquele verificado entre residentes a beira-mar, locais onde há um número maior de pessoas aposentadas. Quando se compara o coeficiente de mortalidade entre grupos com diferente estrutura etária, deve-se utilizar coeficientes padronizados.

Taxas padronizadas específica por idade

As taxas de mortalidade podem ser expressas para grupos específicos da população definidos a partir de características como idade, sexo, raça, ocupação e localização geográfica, ou por causas específicas de morte. Por exemplo, a taxa de mortalidade específica por idade e sexo é calculada da seguinte forma:

$$\frac{\begin{array}{c}\text{Número total de óbitos entre indivíduos de determinado sexo e idade} \\ \text{em uma área definida durante um período de tempo específico}\end{array}}{\begin{array}{c}\text{População total estimada do mesmo sexo e idade residindo} \\ \text{na mesma área e no mesmo período}\end{array}} \text{ X } 10^n$$

Mortalidade proporcional

Ocasionalmente, a mortalidade em uma população é descrita utilizando-se a mortalidade proporcional, que é, na realidade, uma razão visto que se refere ao total de óbitos por uma determinada causa dividido pelo total de óbitos por todas as causas no mesmo período, expressos por 100 (%) ou por 1000 (‰). A taxa (ou coeficiente) de mortalidade proporcional não expressa o risco dos membros de uma população contrair ou morrer por uma doença.

Comparações entre taxas proporcionais de diferentes grupos podem mostrar diferenças interessantes. Entretanto, a menos que as taxas brutas ou específicas sejam

conhecidas, pode não ficar claro se uma diferença entre grupos se deve a variações no numerador ou no denominador. Por exemplo, mesmo que o risco de câncer seja semelhante, as taxas de mortalidade proporcional por câncer são muito mais altas em países desenvolvidos, que apresentam uma população mais velha, do que em países em desenvolvimento, onde há uma proporção menor de pessoas idosas.

Coeficiente de mortalidade Infantil

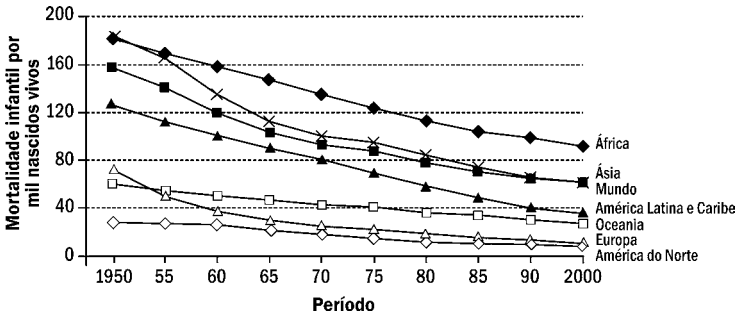
O coeficiente (ou taxa) de mortalidade infantil é comumente utilizado como um indicador do nível de saúde de uma comunidade. Essa taxa mede o número de óbitos durante o primeiro ano de vida, dividido pelo número de nascidos vivos no mesmo ano.

A taxa de mortalidade infantil é calculada da seguinte maneira:

$$\textit{Coeficiente de mortalidade infantil} = \frac{\text{Número de óbitos entre menores de um ano}}{\text{Número de nascidos vivos no mesmo ano}} \times 1000$$

O uso do coeficiente de mortalidade infantil como medida do estado geral de saúde de uma comunidade é baseado no pressuposto de que ele é particularmente sensível a mudanças socioeconômicas e a intervenções na saúde. O coeficiente de mortalidade infantil diminuiu em todas as regiões do mundo, mas persistem ainda grandes diferenças dentro dos países e entre eles (Figura 2.4).

Figura 2.4. Tendência mundial da taxa de mortalidade infantil, 1950-2000[22]



Taxa de mortalidade para menores de 5 anos

A taxa de mortalidade para menores de cinco anos refere-se a óbitos ocorridos entre crianças com idades entre 1 e 4 anos; ela também é utilizada como um indicador básico de saúde. Acidentes, desnutrição e doenças infecciosas são causas comuns de óbito nessa faixa etária. A taxa de mortalidade entre menores de 5 anos descreve a probabilidade (expressa para cada mil nascidos vivos) de uma criança morrer antes de completar 5 anos de idade. A Tabela 2.5 mostra a taxa de mortalidade entre menores de 5 anos de acordo com o nível de renda de diferentes países. Os valores mostrados entre parênteses representam estimativas incertas, constatação frequente nos países de média e baixa renda.

Os dados apresentados na Tabela 2.5 foram calculados com o objetivo de permitir a comparação entre países. A taxa de mortalidade entre meninos menores de 5 anos varia de 4/1000 no Japão, com estimativa precisa, a 297/1000 em Serra Leoa, va-

riando de 250 a 340/1000, por causa da má qualidade dos dados coletados.[23] Reunir dados que permitam estimativas precisas não é tarefa fácil. Em vista disso, diferentes alternativas estão sendo desenvolvidas (Quadro 2.4).

Tabela 2.5. Taxa de mortalidade entre menores de 5 anos por 1000 nascidos vivos conforme o sexo em alguns países, 2003[23]

País	Taxa de mortalidade entre menores de 5 anos por 1000 nascidos vivos (IC 95%)	
	Masculino	**Feminino**
Países com renda alta		
Japão	4	4
França	5	5
Canadá	6	5
Estados Unidos	9	7
Países com renda média		
Chile	10 (9–11)	9 (8–10)
Argentina	19 (18–21)	16 (15–17)
Peru	36 (31–42)	32 (27–39)
Indonésia	45 (40–49)	37 (33–40)
Países com renda baixa		
Cuba	8 (7–10)	6 (5–7)
Sri Lanka	17 (14–19)	13 (11–15)
Angola	276 (245–306)	243 (216–276)
Serra Leoa	297 (250–340)	270 (229–310)

Quadro 2.4. Métodos alternativos para obter informações sobre óbitos em crianças

Onde não há registros de boa qualidade sobre a ocorrência de óbitos, as taxas de mortalidade infantil e de menores de 5 anos podem ser estimadas a partir de informações coletadas através de pesquisas domiciliares, iniciando pela seguinte pergunta: "Nos últimos dois anos, houve neste domicílio algum óbito de criança menor de 5 anos?". Se a resposta a essas pergunta for "sim", três outras perguntas devem ser feitas:

- Há quanto tempo ocorreu essa morte?
- Que idade tinha a criança quando morreu?
- A criança que morreu era menino ou menina?

Se nessa mesma pesquisa for coletado o número e a idade das crianças que estão vivas, as taxas de mortalidade infantil e de menores de 5 anos podem ser estimadas com razoável precisão. A mortalidade entre adultos pode, também, ser calculada com relativa precisão. Os principais problemas decorrentes da utilização de pesquisas domiciliares para obter informações sobre mortalidade são:

- os respondentes podem não entender o período a que se refere a pergunta;
- óbitos ocorridos imediatamente após o nascimento podem não ser considerados;
- por razões culturais, pode haver subrregistro de óbito entre meninas.

Entretanto, esse é o único método passível de aplicação em algumas comunidades. O conhecimento da taxa de mortalidade infantil em comunidades com baixa renda é particularmente importante para planejadores em saúde identificarem as necessidades em saúde de cada uma delas. Além disso, reduzir as taxas de mortalidade nos primeiros anos de vida é um dos objetivos das Metas de Desenvolvimento do Milênio (Capítulo 10).

Taxa de mortalidade materna

A taxa de mortalidade materna refere-se ao risco de morte materna em decorrência de causas associadas a complicações durante a gestação, parto e puerpério. Essa impor-

tante estatística é frequentemente negligenciada devido à dificuldade para calculá-la de forma precisa. A taxa de mortalidade materna é calculada da seguinte forma:

$$\textit{Taxa de mortalidade materna} = \frac{\text{Número de óbitos maternos relacionados a gestação, parto e puerpério em um ano}}{\text{Total de nascidos vivos durante o mesmo ano}} \times 100.000$$

A taxa de mortalidade materna varia de 3/100.000 nascidos vivos em países ricos a 1.500/100.000 em países pobres[23]. Entretanto, essa comparação não reflete de forma adequada o risco de morrer por causas gestacionais em países pobres.

Taxa de mortalidade entre adultos

Tabela 2.6. Taxas de mortalidade entre adultos[25] em países selecionados, 2004

País	Probabilidade de morrer entre 15 e 60 anos de idade por mil habitantes	
	Masculino	Feminino
Países com renda alta		
Japão	92	45
Canadá	91	57
França	132	60
Estados Unidos	137	81
Países com renda média		
Chile	133	66
Argentina	173	90
Peru	184	134
Indonésia	239	200
Países com renda baixa		
Cuba	131	85
Sri Lanka	232	119
Angola	591	504
Serra Leoa	579	497

A taxa de mortalidade entre adultos é definida como a probabilidade de morrer entre as idades de 15 e 60 anos para cada 1000 pessoas. A taxa de mortalidade adulta é uma forma de avaliar diferenças no nível de saúde entre países na faixa etária de maior atividade econômica – população economicamente ativa (PEA)[24]. A probabilidade de morrer na vida adulta é maior para homens do que entre mulheres na quase totalidade dos países, mas há grande variabilidade entre os países. No Japão, por exemplo, menos de 1 em cada 10 homens e 1 em cada 20 mulheres morrem nesse grupo etário, comparado com 2 em cada 3 homens e 1 em cada 2 mulheres em Angola (Tabela 2.6).

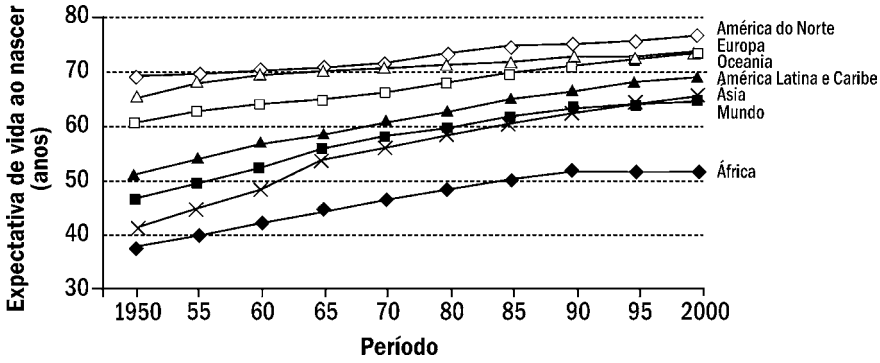
Expectativa de vida

A expectativa de vida é outra medida usada como indicador do estado de saúde de uma população. É definida como o número médio de anos que se espera viver, se as taxas atuais de morbimortalidade forem mantidas. Nem sempre é fácil interpretar as razões para as diferenças encontradas na expectativa de vida entre países, pois diferentes padrões podem surgir conforme o tipo de medida utilizada.

Para o mundo como um todo, a expectativa de vida aumentou de 46,5 anos entre 1950-1955 para 65,0 anos entre 1995-2000 (Figura 2.5). Inversões na expectativa de vida ocorreram em países subsaarianos devido à epidemia de AIDS. Inversões similares ocorreram na antiga União Soviética, onde metade dos homens com idade entre 15 e 60 anos morreram em decorrência principalmente do consumo de álcool e de tabaco.[26]

A expectativa de vida ao nascer, como uma medida do estado de saúde, apresenta maior relevância para os óbitos ocorridos na infância do que em relação a óbitos ocorridos em fase mais tardia da vida. A Tabela 2.7 fornece dados para alguns países. Como os dados são baseados em taxas locais de mortalidade por idade, é necessário um cálculo adicional para permitir a comparabilidade entre os países (estimativas imprecisas foram colocadas entre parênteses). Os intervalos de confiança podem ser

Figura 2.5. Tendência mundial da expectativa de vida ao nascer, 1950-2000[26]



bastante amplos, como no Zimbábue, e precisos como no Japão, que tem um registro bastante completo de estatísticas vitais.

Esses dados mostram amplas variações na expectativa de vida entre os países. Por exemplo, meninas nascidas no Japão em 2004 podem ter uma expectativa de viver 86 anos, enquanto aquelas nascidas no Zimbábue, também em 2004, viverão entre 30 e 38 anos. Na quase totalidade dos países, as mulheres vivem mais que os homens.[27]

Tabela 2.7. Expectativa de vida ao nascer para homens e mulheres em alguns países[28]

País	Expectativa de vida ao nascer (anos)	
	Mulheres	Homens
Zimbábue	34 (30–38)	37 (34–40)
Rússia	72	59
Egito	70	66
China	74	70
México	77	72
Estados Unidos	80	75
Japão	86	79

Taxas padronizadas

A taxa de mortalidade padronizada para idade (também chamada de taxa ajustada para a idade) indica a mortalidade que uma população teria caso apresentasse uma estrutura etária padrão. A padronização de taxas pode ser feita de forma direta ou indireta (Quadro 2.5).

As taxas padronizadas por idade possibilitam comparações entre populações com diferentes estruturas etárias. A padronização pode ser feita com outras variáveis, e não somente idade. Esse procedimento é necessário quando se quer comparar duas ou mais populações que diferem quanto às características básicas que, de forma independente, influenciam o risco de morte, tais como idade, raça, nível socioeconômico, entre outros.

Em geral, o uso de população padronizada inclui:

- a população mundial de Segi;[29]
- a população padrão europeia baseada na população sueca;
- a população padronizada da OMS, baseada em projeções da população mundial para o período 2000-2025.[30]

Quadro 2.5. Padronização direta e indireta de taxas de doenças

O método direto de padronização é o mais frequentemente utilizado. Para usá-lo, basta aplicar as taxas de doença da população em estudo para a população padrão. Esse método fornece o número de casos que seriam esperados, se as taxas específicas por idade da população padrão fossem verdadeiras também para a população que está sendo estudada.

As taxas padronizadas podem ser utilizadas tanto para morbidade quanto para mortalidade. A escolha da população padrão é arbitrária, mas pode ser problemática quando se compara taxas entre países com renda baixa com países com renda alta.

Detalhes sobre os métodos de padronização podem ser encontrados em: *Teaching health statistics: lesson and seminar outlines.*[31]

SALTO DE TRADUÇÃO

Tabela 2.8. Taxa de mortalidade no sexo masculino por infecção respiratória. Classificação de cinco países utilizando três diferentes tipos de população padrão[30]

País	Taxa padronizada por idade (por 100 mil habitantes)			Classificação dos países conforme taxa padronizada por idade		
	Segi	Europeia	Mundial OMS	Segi	Europeia	Mundial OMS
Austrália	6,3	10,1	7,9	5	5	5
Cuba	27,2	44,2	34,6	4	4	4
Ilhas Maurício	45,2	72,6	56,6	3	3	3
Cingapura	71,9	120,8	93,3	2	1	1
Turcomenistão	114,2	87,9	91,2	1	2	2

A padronização por idade elimina o efeito da estrutura etária sobre as taxas de mortalidade ou de morbidade que estejam sendo comparadas. Por exemplo, a taxa bruta de mortalidade por doenças cardiovasculares apresenta uma grande variação entre os países (Tabela 2.9). A Finlândia tem uma taxa bruta de mortalidade por doenças cardíacas três vezes maior que a do Brasil, mas a taxa padronizada é a mesma. Similarmente, os Estados Unidos têm uma taxa bruta duas vezes maior que a do Brasil, mas, novamente, a taxa padronizada é similar. Portanto, a diferença entre esses países não é tão grande como demonstram as taxas brutas.

Tabela 2.9. Taxa de mortalidade bruta para doença cardíaca entre homens e mulheres padronizada por idade (por 100 mil habitantes) em três países selecionados, 2002

País	Taxa de mortalidade bruta	Taxa de mortalidade padronizada por idade
Brasil	79	118
Finlândia	240	120
Estados Unidos	176	105

Países com renda alta possuem uma proporção muito maior de pessoas idosas em sua população quando comparados a países com renda média ou baixa, e pessoas idosas possuem taxas muito maiores de doenças cardiovasculares quando comparadas a pessoas jovens. Todas essas taxas de mortalidade são influenciadas pela qualidade dos dados originais quanto às causas dos óbitos.

Morbidade

As taxas de mortalidade são particularmente úteis na investigação de doenças com alta letalidade. Entretanto, muitas doenças apresentam baixa letalidade, como, por exemplo, a maioria das doenças mentais, doenças musculoesqueléticas, artrite reumatoide, varicela e cachumba. Nessa situação, dados de morbidade são muito mais úteis do que as taxas de mortalidade.

Os dados sobre morbidade são frequentemente úteis no entendimento de certas tendências na mortalidade. Mudanças nas taxas de mortalidade podem ser decorrentes de modificações no padrão de morbidade ou de letalidade de determinada doença. Por exemplo, o recente declínio na mortalidade por doenças cardiovasculares em muitos países desenvolvidos poderia ser decorrente de redução tanto da incidência (por melhoria na prevenção) quanto da letalidade (por melhorias no tratamento). Uma vez que as estruturas etárias mudam com o tempo, as análises de tendências temporais deveriam ser baseadas em taxas de morbidade e mortalidade padronizadas por idade.

Outras fontes de dados de morbidade incluem:

- admissões e altas hospitalares;
- consultas ambulatoriais e de atenção primária;
- serviços de especialistas (como tratamentos para acidentes);
- registros de doenças (como câncer e malformações congênitas).

Para ser útil em estudos epidemiológicos, os dados devem ser relevantes e de fácil acesso. Em alguns países, a natureza confidencial dos registros médicos pode tornar os dados hospitalares inacessíveis para estudos epidemiológicos. Um sistema de registro que tem como objetivo principal coletar dados com propósitos administrativos e financeiros, mais do que características individuais e diagnósticas dos pacientes, reduz o valor epidemiológico das informações rotineiramente coletadas. As taxas de internações hospitalares são influenciadas por outros fatores além da morbidade, tais como, disponibilidade de leitos, políticas de admissão hospitalar e fatores sociais.

Devido às inúmeras limitações que afetam dados de morbidade coletados de forma rotineira, muitos estudos epidemiológicos sobre morbidade são realizados utilizando-se questionários e métodos especiais de rastreamento. Isso dá mais confiabilidade aos dados coletados e às taxas calculadas.

Incapacidade

Os epidemiologistas estão preocupados não somente com a ocorrência das doenças, mas também com as suas principais consequências, que são limitação, incapacidade e defi-ciência, definidas pela OMS através da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIFIS). Essa classificação descreve como as pessoas vivem conforme suas condições de saúde. A CIFIS é uma ferramenta útil para medir e entender esses tipos de desfechos (limitação, incapacidade e deficiência), podendo ser usada dentro dos serviços formais de saúde e também em pesquisas populacionais.

Os parâmetros-chave da CIFIS são:

- limitação: qualquer perda ou anormalidade de estrutura ou de função psicológica, fisiológica ou anatômica;
- incapacidade: qualquer restrição ou falta (resultante de uma limitação) de habilidade para realizar uma atividade considerada normal para o ser humano;
- deficiência: desvantagem resultante de limitação ou incapacidade que impede o indivíduo de desempenhar uma vida normal (dependendo da idade, sexo, fatores sociais e culturais).

A relação entre os diferentes desfechos não fatais é mostrada no Quadro 2.6.

Quadro 2.6. Esquema para avaliar desfechos não fatais em saúde

Doença	→	Limitação	→	Incapacidade	→	Deficiência
Poliomielite		Paralisia das pernas		Impossibilidade para caminhar		Desemprego
Trauma cerebral		Retardo mental		Dificuldade de aprendizado		Isolamento social

Embora difícil de medir, a prevalência de incapacidade vem aumentado. Isso decorre da redução na ocorrência de doenças agudas e fatais e ao envelhecimento populacional que, em geral, é acompanhado de algum tipo de incapacidade.

Determinantes e indicadores de saúde, e fatores de risco

Determinantes de saúde

Os determinantes de saúde são definidos como fatores sociais, econômicos, culturais e ambientais, a maioria dos quais fora do setor saúde, mas responsáveis pela manutenção da saúde ou instalação da doença no indivíduo.[33, 35]

Indicadores de saúde

Indicador de saúde é uma variável que pode ser medida diretamente para refletir o estado de saúde das pessoas dentro de uma comunidade. Anualmente, a OMS apresenta dados atualizados para 50 indicadores de saúde de todos os países membros.[25] Os indicadores de saúde podem ser utilizados como componentes no cálculo de inúmeros índices de desenvolvimento social. O melhor exemplo é o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), que, baseado nos níveis de desenvolvimento econômico, social, literário, educacional e expectativa de vida ao nascer, classifica anualmente os países (http://hdr.undp.org).

Fatores de risco

Um fator de risco refere-se a aspectos de hábitos pessoais ou de exposição ambiental, que está associado ao aumento da probabilidade de ocorrência de alguma doença. Uma vez que os fatores de risco podem ser modificados, medidas que os atenuem podem diminuir a ocorrência de doenças. O impacto dessas intervenções pode ser determinado através de medidas repetidas utilizando-se os mesmos métodos e definições (Quadro 2.7).

Quadro 2.7. Medindo fatores de risco

Os fatores de risco incluem uso de álcool e fumo, dieta, atividade física, pressão sanguínea e obesidade. Uma vez que os fatores de risco podem ser utilizados para predizer a ocorrência de doenças, sua mensuração no nível populacional é importante, mas desafiador.

O tabagismo pode ser avaliado de forma autorreferida (sim/não), quantificada pelo número de cigarros fumados por dia ou por marcadores biológicos (cotinina sérica). Entretanto, diferentes pesquisas usam diferentes métodos, técnicas e critérios para detectar um fator de risco ou um determinado desfecho clínico (diabetes e hipertensão). Além disso, as pesquisas são representativas de uma pequena parcela da população de um determinado país, estado ou cidade. Essas diferenças metodológicas mostram a dificuldade em comparar resultados de diferentes pesquisas e localidades.

Esforços têm sido feitos para padronizar métodos de medidas de fator de risco no nível global, incluindo o projeto MONICA conduzido pela OMS em 1980 e 1990.[36, 37] Mais recentemente, o programa STEPS da OMS, abordagem que tem por objetivo medir fatores de risco em nível populacional, tem fornecido material e encorajado os países a coletar dados de maneira padronizada.[38, 39]

Os dados de cada país podem ser ajustados a fim de permitir comparações entre eles. Esse passo é necessário porque inúmeros países realizam pesquisas nacionais periodicamente. Se a prevalência de um determinado fator de risco se modifica ao longo do tempo, serão necessárias informações sobre tendência para ajustar dados dos relatórios anuais.

Outras medidas utilizadas em saúde

Planejadores de saúde enfrentam o desafio constante de prevenir doenças e estabelecer prioridades de intervenção. Tais decisões deveriam ser baseadas em medidas que

quantificassem a carga de doença nas populações. Essas medidas necessitam combinar a ocorrência do óbito com o tempo gasto com a doença de uma forma consistente, se possível utilizando uma única unidade de medida.

Tais medidas servem para registrar a carga de doenças na população. Elas proporcionam uma maneira de monitorar e avaliar o estado de saúde das populações, de forma que medidas de prevenção e controle podem ser adotadas rapidamente, se necessário.

Somente a mortalidade não fornece um panorama completo de como diferentes causas afetam o estado de saúde das populações. A longevidade de uma população associada a alguma noção da sua qualidade de vida são refletidas nas seguintes medidas:

- anos potenciais de vida perdidos (APVP) baseados nos anos de vida perdidos em decorrência de morte prematura (antes de uma idade arbitrariamente determinada);
- expectativa de vida saudável (EVS);
- expectativa de vida livre de incapacidade (EVLI);
- qualidade de vida ajustada para anos de vida (QVAV);
- incapacidade ajustada para anos de vida (IAV);

Incapacidade ajustada para anos de vida

O projeto sobre carga global de doenças[40] combina o impacto da mortalidade prematura com incapacidade. Nesse projeto, foi possível medir o impacto conjunto em nível populacional de condições fatais e não fatais através de uma simples medida. A principal medida utilizada é a incapacidade ajustada por anos de vida (IAV) que combina:

- anos de vida perdidos (AVP) – calcula-se a partir do número de mortes de cada idade multiplicado pela expectativa de vida global padronizada por idade em que a morte ocorreu;
- anos perdidos por incapacidade (API) – calcula-se multiplicando o número de casos incidentes devido a acidentes e doenças pela duração media da doença e um fator de ponderação refletindo a severidade da doença em uma escala variando de 0 (saúde perfeita) a 1 (óbito).

Uma IAV significa um ano saudável de vida perdido. Refere-se à diferença entre o estado atual de saúde da população e aquele de uma situação ideal, onde todos vivem até uma idade avançada e livres de incapacidade. Uma população normal tem como referência uma expectativa de vida de 82,5 anos para mulheres e 80,0 anos para os homens[40].

No cálculo da IAV, no Relatório Mundial Sobre Saúde da OMS, quanto menor a idade, menor a sua contribuição para a IAV-padrão. Assim, um óbito ocorrido na infância corresponde a 33 IAV, contra 36 IAV, se ocorrido entre 5 e 20 anos de idade. Portanto, uma carga de doença de 3.300 IAV em uma população equivaleria a 100 mortes na infância ou aproximadamente 5.500 pessoas com 50 anos de idade vivendo um ano com cegueira (peso equivalente da incapacidade = 0,6, ou seja, 3.300/5.500).

A IAV foi designada para orientar as políticas de investimento do Banco Mundial no setor saúde e para informar prioridades globais em pesquisa e programas internacionais em saúde.[41] Em virtude da variedade de causas e fatores de risco envolvidos, a análise da IAV fornece novas perspectivas a respeito da relativa importância da prevenção de doenças em diferentes áreas.[42]

Comparando a ocorrência de doenças

O primeiro passo do processo epidemiológico é medir a ocorrência de doença ou de qualquer outra condição relacionada ao estado de saúde das populações. O passo seguinte é a comparação entre as medidas de dois ou mais grupos de pessoas cuja exposição tenha sido diferente. Em termos qualitativos, um indivíduo pode estar exposto ou não exposto a um determinado fator em estudo, que tanto pode ser de risco quanto de proteção. O grupo não exposto é frequentemente usado como grupo de referência, também denominado grupo basal ou *baseline*. Em termos quantitativos, a exposição pode variar conforme a intensidade e a duração (ver Capítulo 9). A quantidade de exposição sofrida pelo indivíduo é chamada "dose".

A comparação dessas ocorrências permite estimar o risco resultante da exposição. Essa comparação pode ser tanto absoluta quanto relativa e mede a força de associação entre exposição e desfecho.

Medidas absolutas

Diferença de risco

A diferença de risco, também chamada de excesso de risco, refere-se à diferença nas taxas de ocorrência entre expostos e não expostos. É uma medida útil em saúde pública porque dá uma ideia, em nível populacional, da extensão do problema causado pela exposição. Na Tabela 2.4, a diferença de risco entre a taxa de incidência de AVC entre mulheres que fumam e a taxa de AVC entre mulheres que não fumam é de 31,9 por 100 mil pessoas/ano (49,6-17,7).

Quando dois ou mais grupos são comparados, é importante que eles sejam o mais parecido possível, exceto no que se refere à exposição em estudo. Se os grupos diferem, por exemplo, em relação à idade, sexo, etc., as taxas devem ser padronizadas antes de as comparações serem realizadas.

Fração atribuível (somente expostos)

A fração atribuível, também chamada fração etiológica, é a proporção de todos os casos que pode ser atribuída a uma exposição em particular. É estimada dividindo-se a diferença de risco (ou excesso de risco) pela taxa de ocorrência de doença na população exposta. No caso da Tabela 2.4, a fração atribuível do tabagismo sobre a incidência de AVC seria de ((49,6-17,7)/49,6) x 100 = 64%.

Quando se acredita que uma exposição em particular é a causa de uma determinada doença, a fração atribuível é a proporção da doença em uma população específica que seria eliminada se a exposição fosse retirada. No exemplo acima, seria esperada uma redução de 64% no risco de AVC entre as fumantes, se todas essas mulheres deixassem de fumar, isto assumindo-se que o hábito de fumar é um fator causal modificável.

A fração atribuível é uma medida útil na definição de prioridades de intervenção em saúde pública. Por exemplo, tanto o hábito de fumar quanto a poluição atmosférica estão associados com câncer de pulmão, no entanto, a fração atribuível ao tabagismo é muito maior do que a da poluição atmosférica. Somente em comunidades com uma prevalência muito baixa de tabagismo e com intensa poluição, dentro ou fora de casa, é possível que a poluição do ar seja considerada a principal causa de câncer de pulmão. Na maioria dos países, o controle do tabagismo deveria ser prioritário nos programas de prevenção de câncer de pulmão.

Risco atribuível na população (exposta e não exposta)

O risco atribuível na população (RAP) é a incidência de uma doença na população que está associada a uma exposição para um determinado fator de risco[11]. Essa medida é útil na determinação da importância de uma exposição em relação a toda a população, que inclui, portanto, expostos e não expostos. O RAP indica a proporção de redução na incidência da doença em toda a população, se a exposição fosse totalmente eliminada. Pode ser estimada pela seguinte fórmula:

$$RAP = \frac{I_p - I_{\bar{e}}}{I_p}$$

Onde:

I_p = incidência da doença em toda a população (exposta e não exposta);

$I_{\bar{e}}$ = incidência de doença somente na população não exposta.

A partir dos dados contidos na Tabela 2.4, o RAP de acidente vascular seria de (30,2-17,7)/30,2 x 100 = 41%

Comparações relativas

Risco relativo

O risco relativo ou razão de riscos (RR) é o resultado da divisão entre a ocorrência de doença no grupo exposto pela ocorrência de doença no grupo não exposto. Tomando por base a Tabela 2.4, o RR de acidente vascular entre mulheres fumantes comparadas às não fumantes é 49,6/17,7=2,8. Isso implica dizer que mulheres fumantes possuem risco 2,8 vezes maior de ter AVC em relação a mulheres não fumantes.

Como indicador da força de associação, o risco relativo é melhor que a diferença de risco porque é expresso em relação a um grupo de referência, no caso, o grupo não exposto. Ao contrário da diferença de risco, o RR está diretamente relacionado à magnitude da incidência no grupo de referência. Dependendo dessa magnitude, populações com similar diferença de risco podem apresentar RR bem diferentes.

O risco relativo é utilizado para avaliar a probabilidade de uma associação representar uma relação causal. Por exemplo, o RR para câncer de pulmão entre fumantes pesados comparados a não fumantes é cerca de 20 vezes maior. Esse valor é muito alto e indica que, provavelmente, essa relação não seja decorrente do acaso. É claro que riscos menores podem, também, indicar uma associação causal, mas deve-se tomar o cuidado de descartar outras possíveis explicações (ver Capítulo 5).

Risco atribuível

Risco atribuível refere-se à proporção (taxa) de doença ou qualquer outro desfecho que pode ser atribuído à exposição. É amplamente usado em saúde pública, em geral como um percentual, porque expressa o quanto a doença seria reduzida em caso de eliminação de uma dada exposição. Através do risco atribuível, é possível calcular o total excedente de doentes de uma população em decorrência de uma determinada exposição. Para isso, basta subtrair a taxa do desfecho, que pode ser doença ou morte, dos expostos em relação aos não expostos. Por exemplo, se a incidência de óbitos entre fumantes é de 6 óbitos para cada 100 fumantes e 1 óbito para 100 entre os não fumantes, o risco atribuível seria de 5 por 100. Isto assumindo-se que outras causas dessa doença têm igual efeito entre expostos e não expostos.

Em resumo, há várias medidas que possibilitam estudar populações. O Capítulo 3 faz referência a muitas delas no contexto dos delineamentos epidemiológicos.

Questões para estudo

2.1 Quais são as três medidas epidemiológicas de ocorrência de doença e como se relacionam?

2.2 A taxa de prevalência é uma medida útil da frequência do diabetes tipo 2 (não insulinodependente) em diferentes populações? Quais são as possíveis explicações para as diferenças na prevalência de diabetes indicadas na tabela 2.3?

2.3 Qual é o risco atribuível na população ou a fração atribuível (proporção) para fumantes no exemplo da Tabela 2.4?

2.4 Quais medidas são utilizadas para comparar a frequência de doenças nas populações e que informações elas fornecem?

2.5 O risco relativo para câncer de pulmão associado ao fumo passivo é baixo, mas o risco atribuível na população é considerável. Qual é a explicação para isso?

2.6 Qual a principal razão para a padronização de taxas em uma população conforme população padrão (Segi, OMS ou europeia)?

2.7 Se você quer saber onde a maioria dos óbitos *per capita* por câncer ocorre dentro de um país, qual é a taxa mais apropriada: a taxa bruta de mortalidade ou a taxa padronizada por idade?

2.8 A taxa de mortalidade geral para todos os tipos de câncer na Costa do Marfim é 70 por 100 mil habitantes, enquanto a taxa de mortalidade padronizada por idade é 160 por 100 mil habitantes. Qual é a explicação para a grande diferença entre essas duas taxas?

2.9 A taxa de mortalidade geral para todos os tipos de câncer é 242 por 100.000 habitantes no Japão e de 70 por 100 mil habitantes na Costa do Marfim. A taxa de mortalidade no Japão é mais alta do que na Costa do Marfim?

Referências

1. *Constitution of the World Health Organization*. New York. World Health Organization, 1946.

2. Jong-wook L. Global health improvement and WHO: shaping the future. *Lancet* 2003;362:2083-8.

3. Torrence ME. *Understanding Epidemiology. Mosby's Biomedical Science Series*. Missouri, Mosby-Year Book inc., 1997.

4. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever. Endocarditis, and Kawasaki Disease in the Young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. JAMA 1992;268:2069-73.

5. *The management of acute respiratory infections in children. Practical guidelines for outpatient care.* Geneva. World Health Organization, 1995.

6. *WHO recommended surveillance standards*. Geneva, World Health Organization. 1997.

7. Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep* 1993;1992:4 1.

8. Prineas RJ, Crow RS, Blackbum H. *The Minnesota code manual of electrocardiographic findings: standards and procedures for measurement and classification*. Stoneham, MA, Butterworth Publications, 1982.

9. Luepker RV, Evans A, McKeigue P, Reddy KS. *Cardiovascular Survey Methods*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2004.

10. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.

11. Last JM. *A dictionary of epidemiology*. 4th ed. Oxford, Oxford University Press, 2001.

12. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993;16:157-77.

13. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-41.

14. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. *Tenth Revision*. Vol. 1. Geneva, World Health Organization. 1992.

15. Shibuya K. Counting the dead is essential for health. *Bull World Health Organ* 2006;84:170-1.

16. Shibuya K, Boerma T. Measuring progress towards reducing health inequalities. *Bull World Health Organ* 2005;83:162.

17. Mathers CD, Ma Fat D, Inoue M, Rao C, Lopez AD. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death. *Bull World Health Organ* 2005;83:171-7.

18. *Population, Health and Survival at INDEPTH Sites. Vol 5*. Ottawa, The international Development Research Centre, 2002.

19. Sibai AM. Mortality certification and cause of death reporting in developing countries. *Bull World Health Organ* 2005;83:83.

20. Setel PW. Sample registration of vital events with verbal autopsy: a renewed commitment to measuring and monitoring vital statistics. *Bull World Health Organ* 2005;83:611-7.

21. Soleman N, Chandramohan D, Shibuya K. Verbal autopsy: current practices and challenges. *Bull World Health Organ* 2006;84:239-45.

22. Moser K, Shkolnikov V, Leon DA. World mortality 1950-2000: divergence replaces convergence from the late 1980s. *Bull World Health Orga*n 2005;83:202-9.

23. *World Health Report 2005. Make every mother and child count*. Geneva, World Health Organization, 2005.

24. Feachem RGA, Kjellstrom T, Murray CJL, Over M, Phillips MA. *The health of adults in the developing world*. Oxford. Oxford University Press, I992.

25. *World Health Statistics 2006*. Geneva. World Health Organization, 2006.

26. McKee M, Zatonski W. Public Health in Eastern Europe and the Former Soviet Union. In: Beaglehole R. ed. *Global Public Health: A New Era.* Oxford. Oxford University Press, 2003.

27. Barford A, Dorling D, Davey Smith G, Shaw M. Life expectancy: women now on top everywhere. *BMJ* 2006;332:808.

28. *World Health Report 2006: Working together for health* Geneva. World Health Organization, 2006.

29. Waterhouse J. Muir, C., Correa, P., Powell, J. & Davis, W. *Cancer Incidence In Five Continents*, Vol. III. IARC Scient. Publ. 15. Lyon, IARC, 1976.

30. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL. Lozano R, Inoue M. *Age standardization of rates: a new WHO standard*. (GPE discussion paper series no. 31). Geneva, World Health Organization, 2001.

31. Lwanga SK, Tye CY. Ayeni O. *Teaching health statistics: lesson and seminar outlines*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1999.

32. *International classification of impairments, disabilities and handicaps. A manual of classification relating to the consequences of disease*. Geneva, World Health Organization, 1980

33. Lee JW. Public health is a social issue. *Lancet* 2005;365:1005-6.

34. Irwin A, Valentine N, Brown C, Loewenson, R, Solar O, et al. The Commission on Social Determinants of Health: Tackling the social roots of health inequities. *PLoS Med* 2006;3:e 106.

35. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet* 2005;365:1099-104. Medline

36. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates. and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:688-700.

37. Tolonen H, Dobson A, Kulathinal S, for the WHO MONICA Project. Assessing the quality of risk factor survey data: lessons from the WHO MONICA Project. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2005;13:104-14.

38. Armstrong T, Bonita R. Capacity building for an integrated noncommunicable disease risk factor surveillance system in developing countries. *Ethn Dis* 2003;13:S2-13.

39. Bonita R, Winkelmann R, Douglas KA, de Courten M. The WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS) of noncommunicable disease risk factors. In: McQueen DV, Puska P. eds. *Global Risk Factor Surveillance*. New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003:9-22.

40. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*. Geneva, World Health Organization, 2004.

41. World Bank. *World Development Report: investing in Health* Washington: World Bank, 1993.

42. *The World Health Report. Reducing Risks, Promoting Healthy life*. Geneva, World Health Organization, 2002.

Capítulo 3

Tipos de estudo

Mensagens-chave

- A escolha de um delineamento apropriado para um estudo é um passo crucial em uma investigação epidemiológica;
- Cada delineamento epidemiológico tem vantagens e desvantagens;
- Os epidemiologistas devem considerar todas as potenciais fontes de viés e de confusão e tentar reduzí-las;
- Aspectos éticos são tão importantes em epidemiologia quanto em outras ciências.

Observações e experimentos

Os estudos epidemiológicos podem ser classificados em observacionais ou experimentais. Os tipos mais comuns de estudos estão listados com seus nomes alternativos e unidades de estudo na Tabela 3.1. Os termos da coluna esquerda são os utilizados neste livro.

Estudos observacionais

Os estudos observacionais permitem que a natureza determine o seu curso: o investigador mede, mas não intervém. Esses estudos podem ser descritivos e analíticos:

- um estudo descritivo limita-se a descrever a ocorrência de uma doença em uma população, sendo, frequentemente, o primeiro passo de uma investigação epidemiológica;
- um estudo analítico aborda, com mais profundidade, as relações entre o estado de saúde e as outras variáveis.

Os estudos epidemiológicos são, na sua quase totalidade, analíticos. Estudos descritivos puros são raros, sendo mais comuns em estatísticas vitais. Por essa razão, constituem uma fonte importante para novos estudos epidemiológicos.

Informações puramente descritivas como, por exemplo, aquelas fornecidas pelos estudos de série de casos em que as características de vários pacientes com uma doença específica são apresentadas, mas não comparadas a uma população de referência, frequentemente estimulam o início de um estudo epidemiológico mais detalhado. Por exemplo, em 1981, a descrição de quatro homens jovens com uma rara forma de pneumonia foi o primeiro entre vários estudos epidemiológicos sobre a doença que se tornou conhecida como síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).[1]

Estudos experimentais

Estudos experimentais ou de intervenção envolvem a tentativa de mudar os determinantes de uma doença, tais como uma exposição ou comportamento, ou cessar o progresso de uma doença através de tratamento. São similares a experimentos realizados em outras ciências. Entretanto, os estudos experimentais estão sujeitos a uma série

Tabela 3.1. Tipos de estudos epidemiológicos

Tipo de estudo	Nome alternativo	Unidade de estudo
Estudos observacionais		
Estudos descritivos		
Estudos analíticos		
Ecológico	Correlação	População (conjunto)
Transversal	Prevalência	Indivíduo
Casos e controles	Caso-referência	Indivíduo
Coorte	Longitudinal (*Follow-up*)	Indivíduo
Estudos Experimentais	**Estudos de intervenção**	
Ensaio clínico randomizado controlado	Ensaios clínicos	Pacientes
Ensaio clínico randomizado controlado com grupos (*clusters*)		Grupos
Ensaios de campo		
Ensaios comunitários	Estudos de intervenção na comunidade	Indivíduos saudáveis na comunidade

de restrições uma vez que envolvem intervenções a saúde das pessoas. Os principais delineamentos experimentais são os seguintes:

- ensaios clínicos randomizados, cujos participantes são os pacientes;
- ensaios de campo em que os participantes são pessoas saudáveis; e
- ensaios comunitários, onde os participantes são os próprios membros da comunidade.

Em todos os estudos epidemiológicos é essencial ter uma clara definição do que venha a ser um caso da doença sob investigação, isto é, quais são os sinais, sintomas e outras características que permitem classificar a pessoa como doente. É também necessário definir o que vem a ser um indivíduo exposto, isto é, as características que identificam uma pessoa como sendo exposta para um determinado fator em estudo. A ausência de uma definição clara de doença ou exposição torna muito difícil interpretar os dados de um estudo epidemiológico.

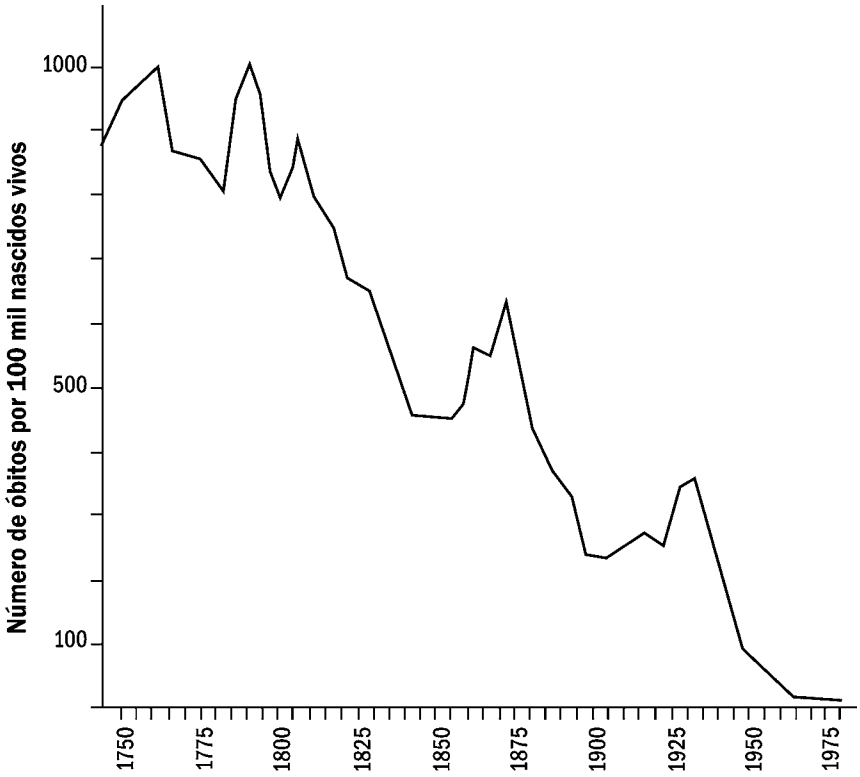
Epidemiologia observacional

Estudos descritivos

Frequentemente, o primeiro passo em uma investigação epidemiológica é a simples descrição do estado de saúde de uma comunidade a partir de dados rotineiramente coletados (dados secundários) ou coletados diretamente através de questionários específicos (dados primários) como descritos no Capítulo 2. Em muitos países, esse tipo de estudo é realizado por um centro nacional de estatísticas em saúde. Os estudos puramente descritivos não tentam analisar possíveis associações entre exposições e efeito. Usualmente, são baseados em estatísticas de mortalidade e podem analisar a ocorrência de óbitos de acordo com a idade, sexo ou grupo étnico durante um período específico de tempo ou em vários países.

Um exemplo clássico de dados descritivos é mostrado na Figura 3.1, ele apresenta o padrão de mortalidade materna na Suécia desde a metade do século XVIII. O gráfico mostra a taxa bruta de mortalidade materna por 100 mil nascidos vivos[2]. Esses dados podem ser de grande valor na identificação de fatores responsáveis pela diminuição da

Figura 3.1. Taxa bruta de mortalidade materna na Suécia entre 1750 e 1975[2]



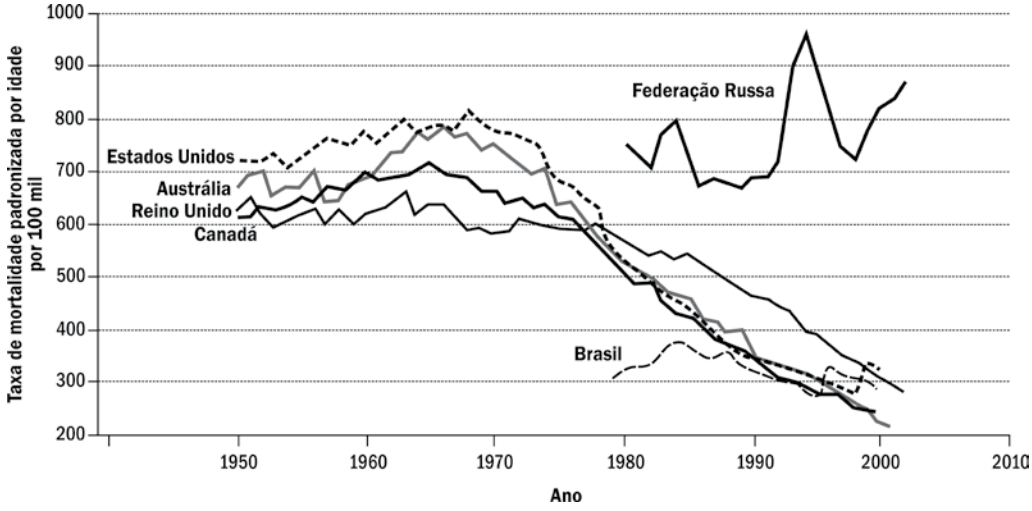
mortalidade. É interessante investigar as possíveis mudanças nas condições de vida das mulheres jovens entre 1860 e 1870 que resultaram em aumento na mortalidade materna no país nesse período. De fato, foi uma época de pobreza na Suécia, com quase um milhão de suecos emigrando, a maioria deles para os Estados Unidos.

A Figura 3.2 é também baseada em dados de mortalidade coletados rotineiramente e proporciona um exemplo de mudança nas taxas de morte ao longo do tempo em seis países. Esse gráfico mostra que as taxas de mortalidade por doença cardíaca caíram mais de 70% nas últimas três décadas em vários países, incluindo Austrália, Canadá, Reino Unido e Estados Unidos. Ao mesmo tempo, essas taxas em outros países, tais como o Brasil e a Rússia, permaneceram as mesmas ou aumentaram[3]. O próximo passo na investigação dessa diferença deveria buscar informações sobre a comparabilidade dos registros de óbitos, mudanças na incidência e na letalidade das doenças e nos fatores de risco os quais a população tem sido exposta.

Estudos ecológicos (ou de correlação)

Os estudos ecológicos (ou de correlação) são úteis para gerar hipóteses. Em um estudo ecológico, as unidades de análise são grupos de pessoas ao invés de indivíduos. Por exemplo, foi encontrada uma associação entre média de vendas de droga antiasmática e a ocorrência de um número elevado de óbitos por asma em diferentes províncias da Nova Zelândia. Tais observações deveriam ser testadas levando-se em conta todos os potenciais fatores de confusão a fim de excluir a possibilidade de que outras

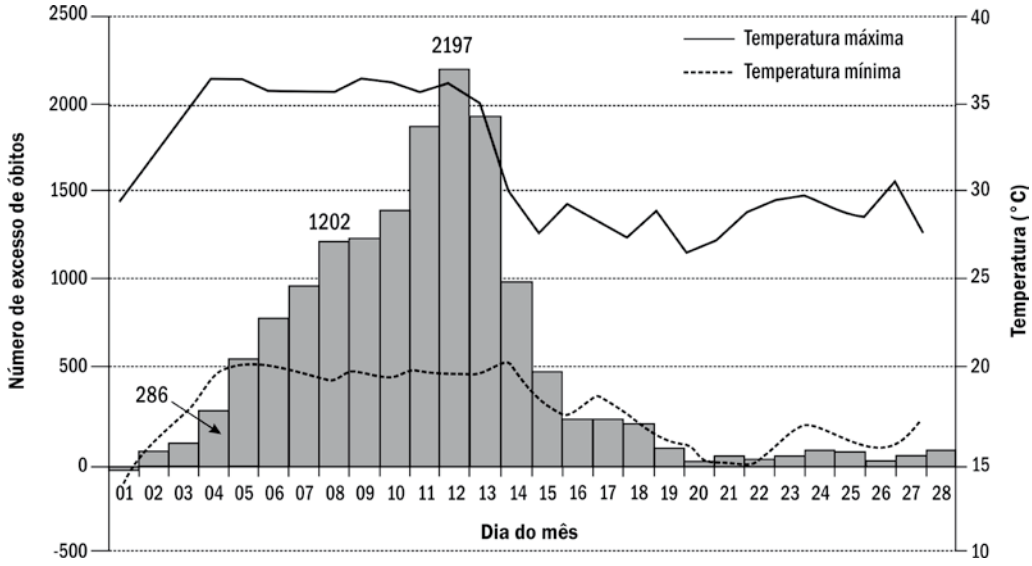
Figura 3.2. Taxa de mortalidade padronizada por idade para doença cardíaca entre homens com 30 anos de idade ou mais em diferentes países,[3] entre 1950 e 2002



características, por exemplo, a severidade da doença em diferentes populações, não seja a responsável por essa associação.

Os estudos ecológicos também podem ser feitos comparando-se populações em diferentes lugares ao mesmo tempo ou, em uma série temporal, comparando-se a mesma população em diferentes momentos. Os estudos de série temporal podem reduzir o efeito de confusão causado pelo nível socioeconômico, que é um potencial problema nos estudos ecológicos. Se o período de tempo em um estudo de série temporal for muito curto, como em um estudo de série temporal diária (Figura 3.3), o fator confusão é praticamente zero, com os participantes do estudo servindo como seus próprios controles.

Figura 3.3. Óbitos durante a onda de calor em Paris, 2003[5]



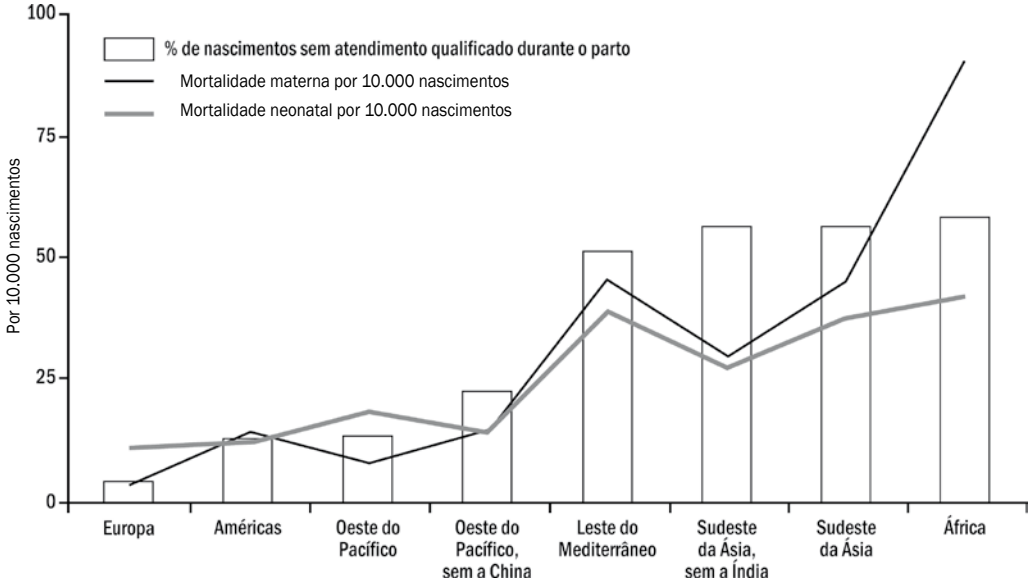
Embora fáceis de realizar, os estudos ecológicos são frequentemente difíceis de interpretar, uma vez que raramente é possível encontrar explicações para os resultados obtidos. Em geral, os estudos ecológicos baseiam-se em dados coletados com outros propósitos (dados de rotina ou secundários); assim, dados de diferentes exposições e de fatores socioeconômicos podem não estar disponíveis. Além disso, uma vez que a unidade de análise é uma população ou um grupo populacional, a relação entre exposição e efeito no nível individual não pode ser estabelecida. Um atrativo dos estudos ecológicos é que podem ser utilizados dados de diferentes populações com características muito diferentes ou extraídos de diversas fontes de dados.

O aumento da taxa de mortalidade durante a onda de calor na França em 2003 (Figura 3.3) mostrou-se correlacionado ao aumento da temperatura, embora o aumento diário da poluição do ar deve, também, ter contribuído. Esse aumento dos óbitos ocorreu principalmente na população idosa, sendo a causa básica da morte frequentemente registrada como decorrente de doença cardíaca ou pulmonar.

Falácia ecológica

A falácia ecológica ou viés ocorre quando são tiradas conclusões impróprias com base em estudos ecológicos. O viés ocorre porque a associação observada entre as variáveis no nível de grupo não representa, necessariamente, a associação existente no nível individual (ver Capítulo 2). Um exemplo de possível falácia ecológica é mostrado na Figura 3.4, na qual estabelece-se associação entre mortalidade neonatal e materna e o atendimento não qualificado durante o parto.[6] Claramente, outros fatores que não somente o atendimento por equipe não treinado podem, também, ter impacto sobre as condições de nascimento. Tais inferências ecológicas, mesmo que limitadas, podem desencadear um trabalho epidemiológico mais detalhado.

Figura 3.4. A mortalidade neonatal e materna está associada à falta de atendimento qualificado durante o parto[6]



Estudos transversais (seccionais ou de prevalência)

Os estudos transversais medem a prevalência da doença e, por essa razão, são frequentemente chamados de estudos de prevalência. Em um estudo transversal, as medidas de exposição e efeito (doença) são realizadas ao mesmo tempo. Por esse motivo, não é fácil avaliar as associações encontradas nesses estudos. A questão-chave nesse tipo de delineamento é saber se a exposição precede ou é consequência do efeito. Se os dados coletados representam a exposição antes da ocorrência de qualquer efeito, a análise pode ser feita de modo semelhante à utilizada nos estudos de coorte.

Os estudos transversais são relativamente baratos, fáceis de conduzir e úteis na investigação das exposições que são características individuais fixas tais como grupo étnico e grupo sanguíneo. Na investigação de surtos epidêmicos, a realização de um estudo transversal medindo diversas exposições é, em geral, o primeiro passo para a determinação da sua causa.

Os dados obtidos através dos estudos transversais são úteis para avaliar as necessidades em saúde da população. Dados provenientes de pesquisas transversais repetidas, com amostragem aleatória e definições padronizadas, fornecem indicadores úteis de tendências.[7,8] Cada pesquisa deve ter um propósito muito claro. Para ser válida, a pesquisa precisa ter um questionário bem elaborado, uma amostra de tamanho apropriado e uma boa taxa de resposta.

Vários países conduzem pesquisas transversais regulares com uma amostra representativa de sua população. Essas pesquisas enfatizam características pessoais e demográficas, doenças e hábitos relativos à saúde. A frequência de doenças ou outras características são, então, examinadas em relação à idade, sexo e grupo étnico. Pesquisas transversais sobre fatores de risco para doenças crônicas têm sido conduzidas em um grande número de países (Quadro 3.1).

Quadro 3.1. InfoBase Global da OMS: uma ferramenta online

A InfoBase Global da OMS (http://infobase.who.int) coleta, armazena e disponibiliza informações sobre doenças crônicas e seus fatores de risco (sobrepeso/obesidade, pressão sanguínea, colesterol, álcool, tabagismo, ingestão de frutas e vegetais, sedentarismo, diabetes) para 186 países. A InfoBase foi iniciada em 2002 para melhorar o acesso de profissionais de saúde e de pesquisadores aos dados de países sobre doenças crônicas e fatores de risco associados. Ela oferece a vantagem de acesso não somente aos dados, mas à toda metodologia de forma completa. As seguintes opções estão disponíveis online:

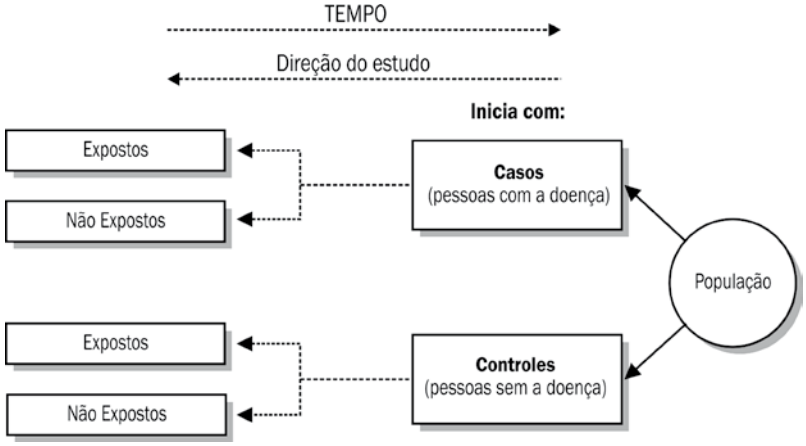
- comparações entre países utilizando estimativas da OMS para determinados fatores de risco;
- perfil dos países mostrando os dados representativos mais recentes no nível nacional;
- uso de ferramenta que permite buscar em todos os países-membros dados sobre determinado fator de risco.

Estudos de casos e controles

Estudos de casos e controles constituem uma forma relativamente simples de investigar a causa das doenças, particularmente doenças raras. Esse tipo de estudo inclui pessoas com a doença (ou outra variável de desfecho) e um grupo controle (grupo de comparação ou referência) composto de pessoas não afetadas pela doença ou variável de desfecho. A ocorrência de uma possível causa é comparada entre casos e controles. Os investigadores coletam dados sobre a ocorrência da doença em um determinado momento no tempo e sobre a ocorrência de exposições em algum momento no passado.

Os estudos de casos e controles são, portanto, longitudinais, diferentes dos estudos transversais (Figura 3.5). Os estudos de casos e controles também são chamados de retrospectivos, uma vez que o investigador busca, no passado, uma determinada causa (exposição) para a doença ocorrida. Entretanto, isso pode causar confusão porque os termos retrospectivos e prospectivos também são utilizados para descrever o tempo da coleta dos dados em relação ao momento atual. Nesse caso, um estudo de casos e controles pode ser tanto retrospectivo, quando os dados fazem referência ao passado, quanto prospectivo, quando os dados são continuamente coletados no decorrer do tempo.

Figura 3.5. Delineamento de um estudo de casos e controles



Seleção de casos e controles

Um estudo de casos e controles tem início com a seleção de casos, que deveriam representar todos os casos de uma determinada população. Os casos são selecionados com base na doença, mas não na exposição. Os controles são pessoas sem a doença. Um aspecto importante e desafiador dos estudos de casos e controles de base populacional é encontrar uma maneira custo-efetiva de identificar os controles[9]. A tarefa mais difícil é selecionar os controles de modo que representem a prevalência de exposição na população de onde os casos foram originados. Além disso, a escolha de casos e controles não deve ser influenciada pelo nível de exposição, que deve ser determinada da mesma maneira para ambos. Não é necessário que casos e controles incluam toda a população, podendo ser restritos a qualquer subgrupo específico como, por exemplo, pessoas idosas, homens ou mulheres.

Os controles deveriam representar pessoas que seriam incluídas no estudo como casos, se tivessem desenvolvido a doença. Idealmente, os estudos de casos e controles usam casos novos (incidentes), para evitar a dificuldade de separar fatores relacionados à causalidade e à sobrevida, embora vários estudos tenham sido conduzidos utilizando dados de prevalência (por exemplo, estudos de casos e controles para malformações congênitas). Os estudos de casos e controles podem estimar os riscos relativos a uma doença, mas eles não podem determinar a incidência absoluta dela.

Exposição

Um aspecto importante dos estudos de casos e controles é a determinação do início e da duração da exposição tanto para casos quanto para controles. No delineamento de casos e controles, o nível de exposição de casos é usualmente determinado após o desenvolvimento da doença (dados retrospectivos) e, em geral, pelo questionamento

direto à pessoa afetada ou a um parente ou amigo (Quadro 3.2). A resposta do informante pode ser influenciada pelo conhecimento das hipóteses sob investigação ou pela experiência que tem sobre a doença.

Quadro 3.2. Talidomida

Um clássico exemplo de um estudo de casos e controles foi a descoberta da relação entre a talidomida e defeitos dos membros do corpo em bebês nascidos na República Federal da Alemanha entre 1959 e 1960. O estudo, realizado em 1961, comparou crianças afetadas com crianças normais. Das 46 mulheres que tiveram bebês com malformações típicas, 41 haviam tomado talidomida entre a quarta e a nona semanas de gestação, enquanto que nenhuma das 300 mães do grupo controle, que tiveram crianças normais, haviam ingerido essa droga neste período.[10] O momento exato da ingestão da droga foi crucial para determinar a relevância da exposição.

Um exemplo do uso de um delineamento de casos e controle é mostrado na Tabela 3.2. Na Papua Nova Guiné, pesquisadores compararam a história do consumo de carne entre pessoas que tiveram enterite necrotizante e pessoas que não tiveram esta doença. Proporcionalmente, um maior número de pessoas que tiveram a doença (50 de 61) relataram consumo prévio de carne em relação àqueles que não tiveram a doença (16 de 57)[11].

Algumas vezes, a exposição é determinada por medidas bioquímicas (por exemplo, presença de chumbo no sangue ou cádmio na urina), que podem não refletir de forma precisa a exposição ocorrida no passado. Por exemplo, a presença de chumbo no sangue aos seis meses de idade não é um bom indicador de exposição para idade entre 1 e 2 anos, que é a faixa etária de maior sensibilidade ao chumbo. Este problema pode ser evitado se a exposição for estimada através de um sistema de registro (por exemplo, resultados armazenados de exame de sangue de rotina ou registros de empregados) ou se o estudo de casos e controles for conduzido prospectivamente. Neste caso, os dados sobre exposição foram coletados antes do desenvolvimento da doença (Quadro 3.3).

Razão de *odds*

A associação entre uma exposição e uma doença (risco relativo) em um estudo de caso e controle é uma medida calculada pela razão de *odds* (RO ou de produtos cruzados), que é a razão do *odds* de exposição entre os casos dividido pelo *odds* de exposição entre os controles. Para os dados da Tabela 3.3, a razão de *odds* é dada por:

$$RO = (50/11) \div (16/41) = \frac{50 \times 41}{11 \times 16} = 11{,}6$$

Isto significa que os casos tiveram uma probabilidade 11,6 vezes maior de terem ingerido carne recentemente do que os controles.

Tabela 3.2. Associações entre consumo recente de carne e enterite necrotizante na Papua Nova Guiné[11]

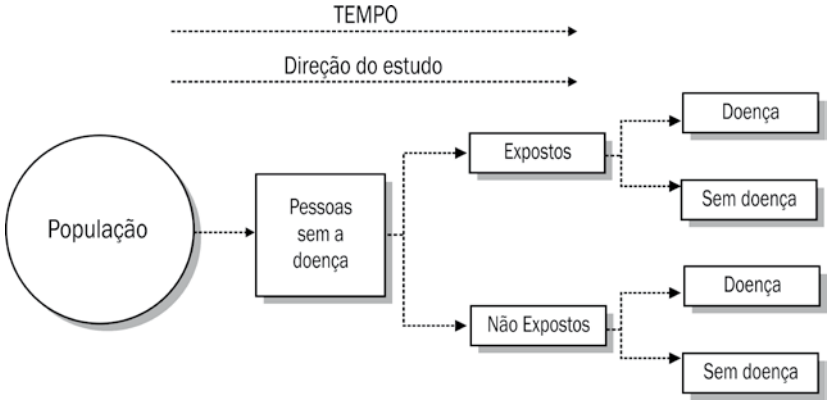
		Exposição (ingestão recente de carne)		
		Sim	**Não**	**Total**
Doença (enterite necrotizante)	**Sim**	50	11	61
	Não	16	41	57
	Total	66	52	118

A razão de *odds* é muito semelhante ao risco relativo, principalmente se a doença for rara. Para a razão de *odds* ser uma boa aproximação do risco relativo, os casos e controles devem ser representativos da população geral no que diz respeito à exposição. No entanto, em virtude de a incidência da doença ser desconhecida, o risco absoluto não pode ser calculado. Uma razão de *odds* deve vir sempre acompanhada do seu respectivo intervalo de confiança observado ao redor do valor estimado (ver Capítulo 4).

Estudos de coortes

Os estudos de coorte, também chamados longitudinais ou de incidência, iniciam com um grupo de pessoas livres da doença, que são classificados em subgrupos, de acordo com a exposição a uma causa potencial da doença ou desfecho sob investigação (Figura 3.6). As variáveis de interesse são especificadas e medidas e a coorte inteira

Figura 3.6. Delineamento de um estudo de coorte



acompanhada com o objetivo de ver o surgimento de novos casos de doença (ou outro desfecho) difere entre os grupos, conforme a presença ou não de exposição. Em virtude de os dados coletados fazerem referência a diferentes pontos no tempo, os estudos de coorte são longitudinais, fato que os torna semelhantes aos de casos e controles.

Os estudos de coorte são chamados de estudos prospectivos, mas essa terminologia é confusa e, por isso, deve ser evitada. Como mencionado previamente, o termo "prospectivo" refere-se ao momento da coleta dos dados e não a relação entre exposição e efeito (doença). Assim, os estudos de coorte podem ser tanto prospectivos quanto retrospectivos.

Os estudos de coorte fornecem a melhor informação sobre a etiologia das doenças e a medida mais direta do risco de desenvolvê-la. Embora conceitualmente simples, os estudos de coorte são bastante caros porque podem requerer longos períodos de acompanhamento, visto que a doença pode ocorrer após uma exposição prolongada. Por exemplo, o período de indução para a leucemia causada por radiação (isto é, o tempo necessário para uma causa específica produzir um desfecho) é de muitos anos, sendo, portanto, necessário acompanhar os participantes por um longo período de tempo. Entretanto, no caso do tabagismo, por exemplo, muitas pessoas têm esse hábito estável e as informações sobre as exposições no passado podem ser coletadas no momento da definição da coorte.

Em situações com exposições agudas, a relação causa-efeito pode ser óbvia, mas estudos de coorte são também usados para investigar efeitos crônicos ou tardios.

Quadro 3.3. Efeitos tardios de envenenamento: Bhopal, Índia

Um exemplo de medida do efeito no longo prazo foi o envenenamento catastrófico de pessoas residentes próximas a uma fábrica de pesticidas em Bhopal, Índia, em 1984.[12] Uma substância química intermediária no processo de produção, o metilisocianeto, vazou de um tanque e a fumaça espalhou-se pelas áreas residenciais próximas, expondo meio milhão de pessoas ao gás e matando cerca de 20 mil pessoas. Outras 120 mil ainda sofrem problemas de saúde causados pelo acidente e posterior poluição. Os efeitos agudos foram facilmente estudados com um delineamento transversal. No entanto, os efeitos crônicos discretos e os que se desenvolveram após um longo período de latência estão ainda sendo estudados através de delineamentos de coorte.

Como os estudos de coorte iniciam com pessoas expostas e não expostas, as dificuldades em medir as exposições determinam a facilidade com que o estudo será conduzido. Se a doença for rara tanto no grupo exposto quanto no não exposto pode ser difícil assegurar um grupo de estudo suficientemente grande.

Os gastos de um estudo de coorte podem ser reduzidos utilizando-se, como parte dos procedimentos de acompanhamento, dados coletados de rotina sobre morbidade e mortalidade, tais como registros de doenças ou de óbito. Um exemplo é o Estudo de Saúde das Enfermeiras (Quadro 3.4).

Uma vez que os estudos de coorte recrutam pessoas saudáveis no seu início, é possível avaliar uma ampla variação de desfechos (em contraste com o que pode ser alcançado nos estudos de casos e controles). Por exemplo, o estudo de coorte de Framingham, iniciado em 1948, investiga fatores de risco para um grande número de doenças, incluindo doença respiratória e cardiovascular e alterações musculoesqueléticas.[14]

Quadro 3.4. Estudo sobre a saúde das enfermeiras

O alto custo de uma coorte é o fator que mais dificulta a realização desse tipo de estudo. Em vista disso, alguns métodos têm sido desenvolvidos para torná-lo mais barato. Em 1976, 121.700 enfermeiras casadas com idade entre 30 e 55 anos iniciaram a pesquisa de Saúde das Enfermeiras. A cada dois anos, questionários autoaplicáveis eram enviados para essas enfermeiras, que forneciam informações sobre comportamento saudável, história médica e reprodutiva. A proposta inicial desse estudo de coorte foi avaliar os efeitos do uso de anticoncepcional oral sobre sua saúde. Os investigadores testaram seus métodos em um pequeno subgrupo da coorte e obtiveram informações sobre o desfecho de doenças através das informações rotineiras de saúde. [13] Além de estudar a relação entre o uso de contraceptivos orais e o risco de câncer de mama e ovário, eles também puderam avaliar a ocorrência de outras doenças nessa coorte, como doença cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC) e a relação entre fumo e o risco de AVC, como mostra a Tabela 2.3. Embora o AVC seja uma causa relativamente comum de óbitos, sua ocorrência é rara entre mulheres jovens. Isto requer uma coorte com grande número de participantes para estudá-lo.[10]

Estudos em larga escala, similares ao de Framingham, têm sido iniciados na China. Características demográficas básicas, história médica e principais fatores de risco cardiovascular, incluindo medida da pressão sistólica e peso, foram obtidos de uma amostra representativa de 169.871 homens e mulheres com 40 anos ou mais de idade em 1990. Os pesquisadores planejam seguir essa coorte regularmente.[15]

Um tipo especial de coorte é o estudo de gêmeos idênticos, onde o fator de confusão atribuído à variação genética – entre pessoas expostas e não expostas para um determinado fator – pode ser eliminado. Tais estudos têm proporcionado fortes evidências sobre a relação causa-efeito para doenças crônicas. O sistema sueco de registros de gêmeos é um bom exemplo do tipo de fonte de dados que pode ser utilizado para responder inúmeras questões epidemiológicas.[16]

Estudos de coorte histórica

Os custos podem ser ocasionalmente reduzidos utilizando-se uma coorte histórica – as pessoas são identificadas a partir de registros de exposição no passado. Por exemplo, têm sido utilizados registros, entre membros das forças armadas, que estiveram expostos a resíduos radioativos em locais de testes de bombas nucleares visando examinar o seu possível papel causal no desenvolvimento de câncer nos últimos 30 anos.[17] Esse tipo de investigação é chamada de estudo de coorte histórica, porque todos os dados sobre exposição e efeito (doença) foram coletados antes do início do atual estudo. São amplamente utilizadas em estudos sobre câncer ocupacional.

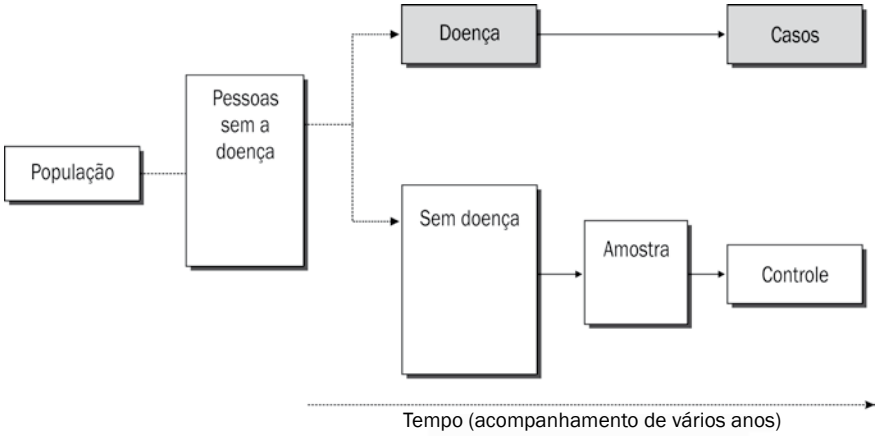
Quadro 3.5. Estudo de caso controle aninhado de câncer gástrico

Para determinar se a infecção por *Helicobacter pylori* estava associada com câncer gástrico, investigadores utilizaram uma coorte de 128.992 pessoas que tinha sido estabelecida em meados da década de 1960. Em 1991, 186 pessoas da coorte original haviam desenvolvido câncer gástrico. Os investigadores realizaram, então, um estudo de casos e controles aninhado selecionaram as 186 pessoas com câncer gástrico como caso e outras 186 pessoas sem câncer e, da mesma coorte, como controles. O *status* de infecção por *H. pylori* foi determinado retrospectivamente a partir de amostras séricas que tinham sido armazenadas desde a década de 1960. Oitenta e quatro por cento das pessoas com câncer gástrico e somente 61% do grupo controle haviam sido previamente infectadas com *H. pylori,* sugerindo uma associação positiva entre infecção por *H. pylori* e risco para câncer gástrico.[18]

Estudos de casos e controles aninhados a uma coorte

Esse tipo de delineamento reduz o custo dos estudos de coorte. Casos e controles são ambos escolhidos a partir de uma coorte previamente definida, para os quais algumas informações sobre exposição e fatores de risco já estão disponíveis (Figura 3.7). Informações adicionais detalhadas sobre novos casos e controles selecionados para o estudo são coletadas e analisadas. Este delineamento é particularmente útil quando a medida da exposição é cara. Um exemplo de casos e controles aninhados a uma coorte é mostrado na Quadro 3.5.

Figura 3.7. Delineamento de um estudo de caso e controle



Sumário dos estudos epidemiológicos

A Tabela 3.3 resume as aplicações dos diferentes tipos de estudos observacionais e a Tabela 3.4 mostra as vantagens e desvantagens dos principais tipos de estudos observacionais.

Tabela 3.3. Aplicações de diferentes tipos de delineamentos observacionais[a]

Objetivo	Ecológico	Transversal	Casos e controles	Coorte
Pesquisa de doença rara	++++	–	+++++	–
Pesquisa de causa rara	++	–	–	+++++
Teste de múltiplos efeitos de causa	+	++	–	+++++
Estudo de múltiplos efeitos e determinantes	++	++	++++	+++
Mensurações da relação temporal	++	–	+[b]	+++++
Mensuração direta da incidência	–	–	+[c]	+++++
Pesquisa de períodos prolongados de latência	–	–	+++	–

[a] +...+++++ indica o grau geral de adequabilidade; há excessões
– não adequado
[b] se prospectivo
[c] baseado na população

Epidemiologia experimental

Os estudos experimentais ou de intervenção têm por objetivo tentar mudar uma variável em um ou mais grupos de pessoas. Isso pode significar a eliminação de um fator alimentar relacionado a uma causa alérgica ou o teste de um novo tratamento para um grupo selecionado de pacientes. Os efeitos de uma intervenção são medidos através da comparação do desfecho nos grupos experimental e controle. Uma vez que são determinados estritamente pelo protocolo de estudo, considerações éticas são de extrema importância nesse tipo de estudo. Por exemplo, a nenhum paciente deveria ser negado o tratamento apropriado em função de sua participação em um experimento, e o tratamento a ser testado deve ser aceitável à luz dos conhecimentos atuais. Nesse tipo de estudo, o consentimento informado por parte dos participantes é sempre necessário.

Tabela 3.4. Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de estudos observacionais

Objetivo	Ecológico	Transversal	Casos e controles	Coorte
Probabilidade de:				
viés de seleção	NA	média	alto	baixo
viés de memória	NA	alta	alto	baixo
perda do acompanhamento	NA	NA	baixo	alto
confundimento	alto	média	média	baixa
tempo requerido	baixo	média	média	alto
custo	baixo	média	média	alto

NA: não aplicável.

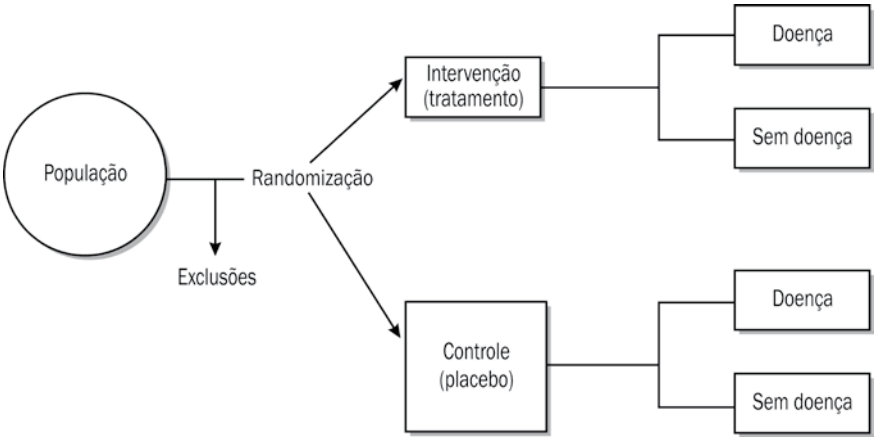
Estudos de intervenção incluem os ensaios clínicos randomizados, os ensaios de campo e as intervenções comunitárias.

Ensaio clínico randomizado

O ensaio clínico randomizado é um experimento epidemiológico que tem por objetivo estudar os efeitos de uma intervenção em particular. Os indivíduos selecionados são aleatoriamente alocados para os grupos intervenção e controle, e os resultados são avaliados comparando-se os desfechos entre esses grupos.

O diagrama esquemático de um ensaio clínico randomizado é mostrado na Figura 3.8. Para assegurar que os grupos comparados sejam equivalentes, os pacientes são alocados aleatoriamente, ou seja, ao acaso. Isso garante a comparabilidade entre os grupos intervenção e controle desde o início da intervenção. Assim, quaisquer diferenças observadas entre eles serão decorrentes do acaso, não sendo, portanto, afetadas por viés do investigador.

Figura 3.8. Diagrama esquemático de um ensaio clínico randomizado



Ensaios de campo

Ensaios de campo, em contraste com os ensaios clínicos, envolvem pessoas que estão livres de doença, mas sob risco de desenvolvê-la. Os dados são coletados “no campo”,

usualmente entre pessoas da população geral não institucionalizadas. Uma vez que os participantes estão livres da doença e o propósito é prevenir a ocorrência de doenças mesmo entre aquelas de baixa frequência, os ensaios de campo envolvem um grande número de pessoas, o que os torna caro e logisticamente complicados. Um dos maiores ensaios de campo já realizados foi para testar a vacina Salk para prevenção da poliomielite, que envolveu mais de um milhão de crianças.

Os ensaios de campo podem ser utilizados para avaliar intervenções que objetivam reduzir a exposição sem necessariamente medir a ocorrência dos efeitos sobre a saúde. Por exemplo, diferentes métodos para proteção a exposição de pesticida têm sido testados dessa forma. Outro exemplo é a medida de chumbo sérico em crianças. Ensaios de campo mostraram que a exclusão do chumbo na composição das tintas utilizadas para pintar domicílios forneceu proteção às crianças. Esse tipo de estudo de intervenção pode ser realizado em pequena escala e com custos menores quer seja porque não envolvem acompanhamentos de longo período, quer seja porque não exigem a medida de doença como desfecho.

Ensaios comunitários

Nesse tipo de experimento, os grupos de tratamento são comunidades ao invés de indivíduos. Esse delineamento é particularmente apropriado para doenças que tenham suas origens nas condições sociais e que possam ser facilmente influenciadas por intervenções dirigidas ao comportamento do grupo ou do indivíduo. As doenças cardiovasculares são um bom exemplo de uma condição apropriada para ensaios comunitários, muitas das quais estão, agora, sob investigação.

Quadro 3.6. Ensaio de intervenção comunitária em cidades Stanford

O projeto Stanford Cinco-Cidades iniciado em 1978 como um dos vários estudos de intervenção comunitária delineado para população com baixo risco para doença cardiovascular. Os pesquisadores acreditavam que a abordagem no nível comunitário era a melhor forma para medir a multiplicidade de fatores de risco e sua interrelação com vários comportamentos em saúde. Embora alguns componentes da intervenção tenham se mostrado efetivos, quando avaliados individualmente, como, por exemplo, a eficiência de programas de ampla divulgação na mídia, mudanças favoráveis também ocorreram em cidades-controle. Parte destes problemas foi atribuída à limitação do delineamento utilizado. A validade interna do estudo ficou comprometida porque somente poucas unidades de intervenção puderam ser estudadas detalhadamente. Os pesquisadores também observaram a necessidade de melhorar as intervenções educacionais e expandir a política ambiental e de saúde que são componentes da promoção de saúde.

Limitações dos ensaios comunitários

Uma limitação desse tipo de delineamento é que somente um pequeno número de comunidades pode ser incluído e a alocação aleatória das comunidades não é muito prática. Assim, outros métodos são requeridos para assegurar que quaisquer diferenças encontradas ao final do estudo possam ser atribuídas à intervenção e não a diferenças inerentes às comunidades. Além disso, é difícil isolar as comunidades onde a intervenção está sendo conduzida devido a mudanças sociais em curso.

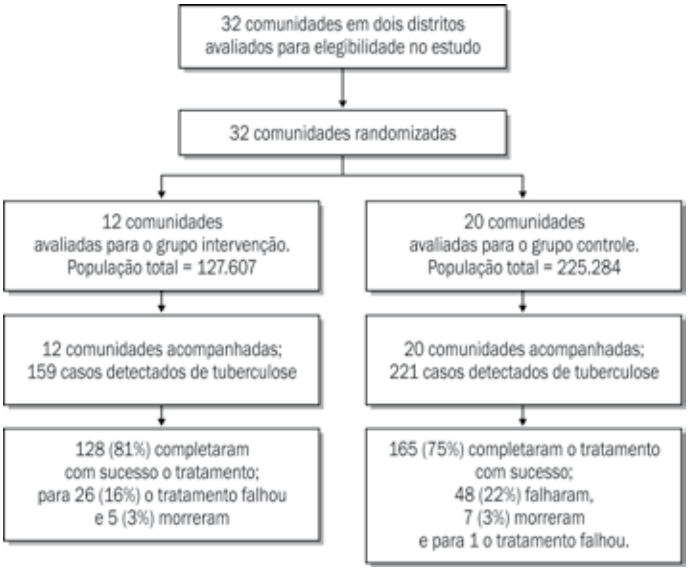
A Figura 3.9 mostra um ensaio comunitário sobre tuberculose na zona rural da Etiópia.[21] Nesse ensaio, 32 comunidades – com uma população combinada de 350 mil pessoas – foram randomicamente alocadas para fazer parte de um grupo de intervenção e de um grupo controle. Esse estudo mostrou que houve aumento na velocidade de identificação de casos de tuberculose em determinadas comunidades.

Erros potenciais em estudos epidemiológicos

As investigações epidemiológicas têm por objetivo fornecer medidas precisas da ocorrência das doenças (ou outros desfechos). No entanto, há muitas possibilidades

de erro nessas medidas. Os epidemiologistas têm tentado minimizar esses erros e estimar o impacto daqueles que não podem ser eliminados. Os erros podem ser aleatórios ou sistemáticos.

Figura 3.9. Perfil das comunidades randomizadas para intervenção e controle[23]



Erro aleatório

O erro aleatório ocorre quando o valor medido na amostra do estudo diverge, devido ao acaso, do verdadeiro valor da população. O erro aleatório decorre de medida imprecisa da associação. As três principais causas de erro aleatório são:

- variação biológica individual;
- erro de amostragem;
- erros de medida.

Um erro aleatório nunca pode ser completamente eliminado porque quase sempre o estudo é conduzido em uma pequena amostra da população. O erro de amostragem decorre, geralmente, da falta de representatividade da amostra, que não contempla toda a variabilidade da população. A melhor forma de reduzir o erro de amostragem é aumentar o tamanho amostral. A variação individual sempre ocorre e nenhuma medida é perfeitamente precisa. Os erros de medidas podem ser reduzidos através do uso de protocolos rigorosos e da realização de medidas individuais, o mais preciso possível. Os investigadores necessitam entender os métodos de medida que estão sendo utilizados no estudo e os potenciais erros que estes podem causar. Idealmente, os laboratórios deveriam ser capazes de documentar a acurácia e a precisão de suas medidas através de um controle sistemático de qualidade.

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra deve ser grande o suficiente a fim de que o estudo tenha poder estatístico para detectar as diferenças importantes. O cálculo do tamanho da amostra

pode ser feito usando uma fórmula padrão fornecida no capítulo 4. As seguintes informações são necessárias antes de o cálculo ser realizado:

- nível de significância estatística capaz de detectar uma diferença;
- erro aceitável, ou a chance de não detectar um efeito real;
- magnitude do efeito sob investigação;
- frequência da doença na população;
- tamanho adequado dos grupos que estão sendo comparados.

Na realidade, o tamanho da amostra é frequentemente determinado por considerações logísticas e financeiras. Um guia prático para determinar o tamanho da amostra em estudos sobre saúde foi publicado pela OMS.[22]

A precisão de um estudo pode também ser melhorada assegurando-se que os grupos sejam de tamanho apropriado. Isso diz respeito, frequentemente, aos estudos de casos e controles em relação à determinação do número ideal de controles para cada caso, visto que isso depende do custo relativo em selecioná-los. Não é possível definir uma proporção ideal de controles para cada caso, pois isso depende dos custos referentes ao acúmulo de casos e controles. Se os casos são escassos e os controles são abundantes, é adequado aumentar a razão de controles para cada caso. Por exemplo, no estudo de casos e controles sobre os efeitos da talidomida (Quadro 3.2), as 46 crianças afetadas foram comparadas com 300 crianças normais. Isso implica um caso para quase cinco controles. Em geral, não é muito vantajoso ter mais de quatro controles para cada caso. É importante assegurar que há suficiente similaridade entre casos e controles, quando os dados estão para ser analisados. Por exemplo, em termos de grupos de idade e classe social, se houver muitos casos em idade mais avançada que os controles, o estudo não poderá considerar a idade como potencial fator de confusão.

Erro sistemático

O erro sistemático (ou viés) ocorre em epidemiologia quando os resultados diferem de uma maneira sistemática dos verdadeiros valores. Um estudo com um pequeno erro sistemático é dito ter uma alta precisão (acurácia). A precisão não é afetada pelo tamanho da amostra.

As possíveis fontes de erros sistemáticos em epidemiologia são muitas e variadas. Mais de 30 tipos específicos de vieses já foram identificados, sendo estes os principais:

- viés de seleção;
- viés de mensuração (classificação).

Viés de seleção

O viés de seleção ocorre quando há uma diferença sistemática entre as características das pessoas selecionadas para o estudo em relação àquelas que não foram selecionadas. Uma fonte óbvia do viés de seleção ocorre quando os participantes são selecionados por conta própria (autosseleção), seja por estarem doentes ou por estarem preocupados com uma determinada exposição. É amplamente sabido, por exemplo, que os tabagistas que aceitam participar de um estudo sobre seu hábito de fumar diferem dos não respondentes, pois geralmente os não respondentes são tabagistas pesados. Em estudo sobre saúde infantil, nos quais a cooperação dos pais é necessária, pode também ocorrer viés de seleção. No estudo de coorte de recém-nascidos[23] em Pelotas, RS, a proporção de crianças acompanhadas com sucesso até os 12 meses variou de acordo com o nível de renda dos pais. Se os indivíduos que entraram ou permaneceram no estudo possuíam características diferentes daqueles que não foram

inicialmente selecionados ou que saíram antes de terminar o estudo, o resultado é uma estimativa enviesada da associação entre exposição e desfecho.

Um importante viés de seleção é introduzido quando a doença ou o fator em estudo por si só excluem a pessoa do estudo. Por exemplo, em uma indústria onde os trabalhadores estão expostos ao formaldeído, aqueles que mais sofrem por irritação ocular são, provavelmente, os mais propensos a deixarem o trabalho por solicitação própria ou atendendo conselho médico. Os trabalhadores que permanecem são menos afetados e um estudo de prevalência no local de trabalho, sobre a associação entre o formaldeído e irritação dos olhos, pode ser subestimado.

Nos estudos sobre epidemiologia ocupacional há, por definição, um importante viés de seleção chamado "efeito do trabalhador sadio" (Capítulo 9). Os trabalhadores devem ser suficientemente saudáveis para executar suas funções; os mais doentes ou portadores de incapacidade não chegam a ser admitidos no emprego. Similarmente, se um estudo é baseado no exame de pacientes em um centro de saúde e não há seguimento dos participantes que não retornaram, os resultados podem ser enviesados, pois os pacientes que não estão bem podem estar em casa ou hospitalizados. Em todos os tipos de delineamentos epidemiológicos é necessário considerar o viés de seleção.

Viés de mensuração (ou de classificação)

O viés de mensuração ocorre quando a medida individual ou a classificação da doença ou exposição são imprecisas, isto é, não medem corretamente o que se propõem a medir. Há inúmeras fontes de viés de mensuração e seus efeitos variam de importância. Por exemplo, as medidas bioquímicas ou fisiológicas nunca são completamente precisas e, diferentes laboratórios produzem, frequentemente, resultados diferentes para um mesmo indivíduo. Se os testes dos grupos expostos e do grupo controle são analisados aleatoriamente, por diferentes laboratórios com procedimentos que não assegurem suficiente qualidade, os erros serão aleatórios e potencialmente menos sérios para a análise epidemiológica do que na situação em que todos os indivíduos do grupo exposto são analisados em um laboratório e todos do grupo controle em outro.

Um tipo de viés de mensuração importante em estudos de casos e controles retrospectivos é o viés de memória. Este viés ocorre quando há um diferencial de memória na informação para casos e controles. Por exemplo, os casos podem se lembrar mais facilmente de uma determinada exposição no passado, especialmente se esse conhecimento está relacionado com a doença em estudo como, por exemplo, a falta de exercício físico e doença cardíaca. O viés de memória pode exagerar o efeito associado à exposição – por exemplo, pacientes cardiopatas são mais propensos em admitir a falta de exercício físico no passado – ou subestimá-lo – se os casos, mais que os controles, deixarem de mencionar uma exposição no passado.

Se o viés de mensuração ocorrer igualmente nos grupos a serem comparados, o resultado estará quase sempre subestimado em relação à verdadeira força de associação (viés não diferencial). Esse tipo de viés pode ser responsável pela aparente discrepância entre os resultados de diferentes estudos epidemiológicos.

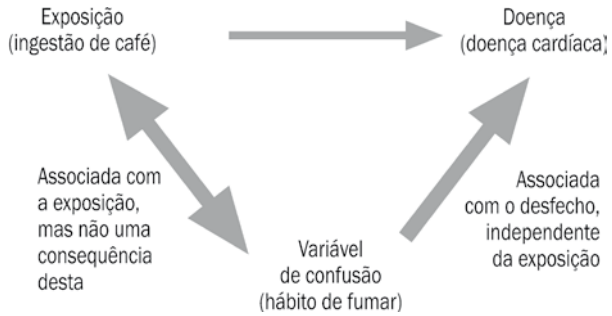
Se o investigador, técnico do laboratório ou o participante souber a condição da exposição, esse conhecimento pode influenciar na medida e causar viés do observador. Para evitar esse tipo de viés, as medidas podem ser obtidas de maneira cega ou duplo-cega. No estudo "cego", os investigadores não sabem se os participantes pertencem ao grupo intervenção ou controle, já que no estudo "duplo-cego", tanto os investigadores quanto os participantes não sabem a que grupo pertencem.

Fator de confusão

O fator de confusão é outro grande problema nos estudos epidemiológicos. Ao se estudar a associação entre exposição a uma determinada causa (ou fator de risco) e a ocorrência da doença, o fator de confusão pode ocorrer quando existe outra exposição no estudo, que está associada com a doença e com a exposição em estudo. O problema aparece se esse fator estranho – por si só determinante ou fator de risco para a doença – encontrar-se desigualmente distribuído entre os subgrupos expostos. O fator de confusão ocorre quando o efeito de duas exposições (fatores de risco) não for diferenciado, levando à conclusão incorreta de que os efeitos são devido a uma variável e não a outra. Para ser fator de confusão, duas condições devem ser satisfeitas: a variável de confusão deve estar associada com a exponição, mas não ser consequência dela, e estar associada com os desfecho, independente da exponição. Ver a seguir na Figura 3.10.

O fator de confusão resulta da distribuição não randômica do fator de risco tanto na população quanto na amostra, levando a uma estimativa errada do efeito (Ver Quadro 3.7). Nesse sentido, o fator de confusão pode parecer um viés, mas, na verdade, ele não resulta de um erro sistemático do delineamento da pesquisa.[25]

Figura 3.10. Fator de confusão: relação entre ingestão de café (exposição), doença cardíaca (desfecho) e uma terceira variável (hábito de fumar)



A classe social e a idade são frequentemente fatores de confusão em estudos epidemiológicos. Uma associação entre elevados níveis tensionais e doença coronariana pode, na verdade, representar mudanças concomitantes nas duas variáveis, que ocorrem com o aumento da idade; o potencial efeito da idade como fator de confusão deve ser considerado e, quando isso é feito, parece que os níveis tensionais elevados aumentam, de fato, o risco de doença coronariana.

No exemplo da Figura 3.10, o fator de confusão pode ser explicado pela relação demonstrada entre o consumo de café e o risco de doença coronariana, uma vez que o consumo de café está associado ao hábito de fumar cigarros: pessoas que tomam café estão mais propensas a fumar do que pessoas que não tomam café.

Quadro 3.7. Fator de confusão: difícil para controlar

O temo "confusão" vem do latim *confundere*, significando junção, mistura. O fator de confusão pode ter uma influência muito importante nos resultados de um estudo causando, até mesmo, mudança na direção aparente de uma associação. Uma variável inicialmente tida como protetora pode, após controle para confundimento, ser identificada como fator de risco. O interesse nos fatores de confusão deve-se ao fato de eles poderem criar uma situação de aparente causalidade quando, na verdade, não existe. Para uma variável ser considerada um potencial fator de confusão ela deve, obrigatoriamente, estar relacionada à ocorrência de doença (isto é, ser um fator de risco) e com a exposição sob investigação. Assim, em um estudo sobre a exposição ao radônio e ao câncer de pulmão, o hábito de fumar não será um fator de confusão, se o número de fumantes for idêntico entre os expostos e os não expostos ao radônio.

É também sabido que o fumo é uma das causas da doença coronariana. É possível que a relação entre consumo de café e doença cardíaca coronariana reflita somente uma associação causal entre o hábito de fumar e a doença coronariana. Nessa situação, o fumo confunde a aparente relação entre o consumo de café e a doença coronariana porque o fumo está correlacionado ao consumo de café e é um fator de risco para aqueles que não consomem café.

Controle dos fatores de confusão

Vários métodos estão disponíveis para controlar fatores de confusão. Esses métodos podem ser utilizados tanto no delineamento do estudo quanto na análise dos resultados.

Os métodos mais comumente empregados para controlar fatores de confusão no delineamento de um estudo são:

- randomização;
- restrição;
- emparelhamento.

Durante a análise dos resultados, os fatores de confusão podem ser controlado por:

- estratificação;
- modelagem estatística.

Randomização

A randomização, aplicável somente nos estudos experimentais, é o método ideal para assegurar que potenciais variáveis de confusão sejam igualmente distribuídas entre os grupos que estão sendo comparados. O tamanho da amostra tem de ser suficientemente grande para evitar a distribuição randômica inadequada dessas variáveis. A randomização evita que ocorra associação entre as potenciais variáveis de confusão e as exposições que estão sendo consideradas.

Restrição

Uma das formas de controlar os fatores de confusão é limitar o estudo a pessoas que apresentam uma característica em particular. Por exemplo, em um estudo sobre os efeitos do café na doença coronariana, a participação nesse estudo poderia ser restrita a não fumantes, removendo, assim, qualquer potencial fator de confusão resultante do hábito de fumar.

Emparelhamento

Nesse caso, os participantes do estudo são selecionados de forma a assegurar que as variáveis de confusão sejam igualmente distribuídas nos dois grupos de comparação. Por exemplo, em um estudo de casos e controles sobre exercícios físicos e doença cardíaca coronariana, cada paciente poderá ser emparelhado com um controle de mesma faixa etária e sexo a fim de evitar que essas variáveis atuem como fator de confusão. O emparelhamento tem sido amplamente utilizado nos estudos de casos e controles, mas pode levar a problemas na seleção dos controles, se os critérios de emparelhamento forem muito restritos ou muito numerosos, o que é chamado sobre-emparelhamento.

O emparelhamento pode ser caro e demorado, mas é particularmente útil quando não há perigo de sobreposição entre casos e controles, como ocorre quando os casos são mais velhos que os controles.

Estratificação

Nos grandes estudos é usualmente preferível controlar fatores de confusão na fase analítica ao invés de fazê-lo por ocasião do delineamento do estudo. Esses fatores podem ser controlados por estratificação, que envolve a medida da força de associação em categorias homogêneas bem definidas (estratos) das variáveis de confusão. Se a idade for um fator de confusão, a associação pode ser medida em, por exemplo, grupos de 10 anos; se o sexo ou o grupo étnico for um fator de confusão, a associação é medida separadamente para homens e mulheres ou em diferentes grupos étnicos. Vários métodos estão disponíveis para resumir a associação global e produzir uma média ponderada das estimativas calculadas em cada estrato separadamente.

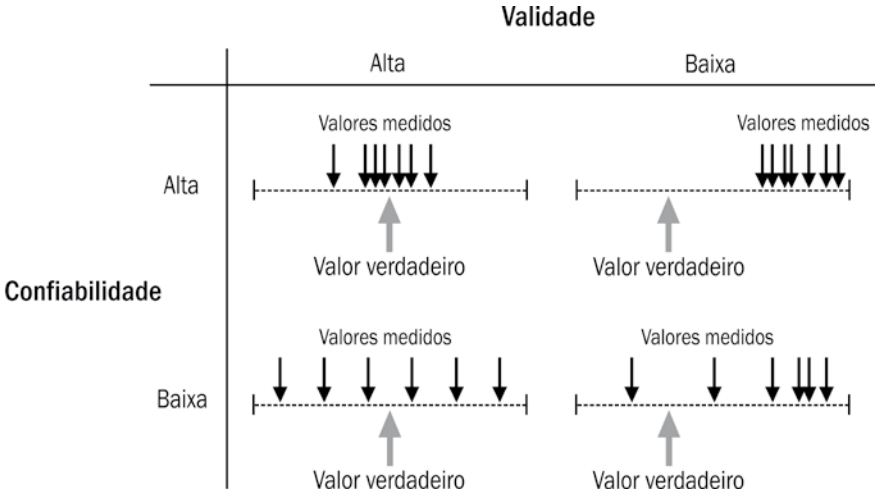
Embora a estratificação seja conceitualmente simples e relativamente fácil de fazer, é frequentemente limitada pelo tamanho do estudo e não pode ajudar no controle simultâneo de muitos fatores de confusão como, na maioria das vezes, é necessário. Nessa situação, modelos estatísticos multivariados são necessários para estimar a força de associação durante o controle simultâneo de mais de uma variável de confundimento. Um grande número de técnicas estatísticas estão disponíveis para essas análises (Ver Capítulo 4).

Validade

A validade expressa a capacidade de um teste de medir aquilo que se propõe a medir. Um estudo é válido se os seus resultados correspondem à verdade; quando isso ocorre, não existe erro sistemático e o erro aleatório é o menor possível.

A Figura 3.11 indica a relação entre o valor verdadeiro e os valores medidos, para baixa e alta validade e confiabilidade. Com baixa confiabilidade, mas alta validade, os valores medidos se espalham, mas a média dos valores medidos está próxima do valor verdadeiro. Por outro lado, uma alta confiabilidade (ou repetibilidade) das medidas não assegura validade uma vez que todos os valores podem estar distantes do valor verdadeiro. Há dois tipos de validade: interna e externa.

Figura 3.11. Validade e confiabilidade



Validade interna

A validade interna de um estudo diz respeito ao grau no qual os resultados de uma observação estão corretos em relação a um grupo particular de pessoas que estão sendo estudadas. Por exemplo, a medida da hemoglobina deve distinguir com precisão indivíduos com anemia conforme critério definido no estudo. A análise de sangue em diferentes laboratórios pode produzir diferentes resultados por causa do erro sistemático, mas a avaliação das associações com anemia, quando medida por um laboratório, ainda pode ter validade interna.

Para um estudo ser útil, o mesmo deve ter validade interna, embora um estudo com total validade interna possa não ter nenhuma consequência em virtude de os seus resultados não poderem ser comparados com os de outros estudos. A validade interna pode ser afetada por todas as fontes de erro sistemático, mas pode, também, ser melhorada através de um bom delineamento e prestando atenção aos detalhes do estudo.

Validade externa

A validade externa ou generalização é a extensão na qual os resultados de um estudo são aplicados para pessoas que não participam dele (ou, por exemplo, para laboratórios não envolvidos). A validade interna é necessária e mais fácil de ser alcançada, mas não garante a validade externa. A validade externa requer o controle de qualidade das medidas e o julgamento sobre quanto os resultados de um estudo podem ser extrapolados. Isso não requer que a amostra do estudo seja representativa da população de referência. Por exemplo, evidências de que o efeito de baixo nível de colesterol no sangue em homens é também relevante para mulheres requer um julgamento sobre a validade externa dos estudos entre homens. A validade externa é auxiliada pelo delineamento de estudo que examina hipóteses claramente estabelecidas em populações bem definidas. A validade externa de um estudo é garantida, se resultados similares forem obtidos em diferentes populações,[24] ou seja, se tiver consistência (Capítulo 5).

Questões éticas

Questões éticas dizem respeito a todas as ações e políticas certas ou erradas, leais ou desleais, justas ou injustas. Dilemas éticos aparecem frequentemente na prática epidemiológica e os princípios éticos governam não somente a conduta dos epidemiologistas como também de outras atividades humanas. Um guia básico de condutas gerais para pesquisas em humanos será discutido no Capítulo 11 As pesquisas e o monitoramento são essenciais para assegurar que as intervenções em saúde pública não resultem em danos à população, como ocorreu em Bangladesh após a instalação de reservatórios (Quadro 3.8).

Todos os estudos epidemiológicos devem ser revisados e aprovados por um comitê de ética (Ver Capítulo 11). Os princípios éticos aplicados à pesquisa e à prática epidemiológica incluem:

- consentimento informado;
- confidencialidade;
- respeito pelos direitos humanos;
- integridade científica.

Consentimento informado

O consentimento informado livre ou voluntário deve ser obtido dos participantes dos estudos epidemiológicos e eles devem preservar o direito de abandonar o estudo

Quadro 3.8. Consequência não intencional: arsênico em reservatórios em Bangladesh

A instalação de reservatórios para melhorar o padrão da água consumida e as condições de higiene em áreas rurais de Bangladesh nas últimas décadas, tem contribuído para o controle do cólera e outras tantas doenças entéricas transmitidas pela água. Embora atualmente 95% da população confie na qualidade da água desses reservatórios, nenhuma contagem de micróbios, metais pesados ou substâncias tóxicas foi realizada nos estágios iniciais da implantação desses reservatórios. Somente em 1985, quando um médico do oeste de Bengali, Índia, começou a observar pacientes com sinais clínicos de intoxicação por arsênico (pigmentação cutânea e uma taxa aumentada de diferentes tipos de câncer), é que os reservatórios foram examinados. Cerca de 30 milhões de pessoas, aproximadamente um quarto da população de Bangladesh, estavam consumindo água com alto teor de arsênico. Todas as possíveis intervenções para baixar o consumo de água com arsênico (fornecer água através de bomba, tratamento da água no domicílio e na comunidade, desativar os reservatórios contaminados, etc.) são de alto custo e requerem manutenção contínua e monitoramento.[25] Atualmente, não há nenhum programa nacional para reduzir os níveis de arsênico nos reservatórios.[26]

em qualquer momento. Entretanto, pode ser impraticável conseguir o consentimento para se obter informações de registros médicos. Nesses casos, assim como em qualquer outra pesquisa, os epidemiologistas devem respeitar a privacidade do participante e garantir sempre o caráter confidencial das informações prestadas. Os pesquisadores são obrigados a dizer a todas as comunidades o quê eles estão fazendo e por que, além de devolver os resultados dos estudos e sua significância para as comunidades envolvidas. Todas as propostas para os estudos epidemiológicos devem ser submetidas aos comitês de ética institucionalizados antes de serem iniciadas.

Confidencialidade

Os epidemiologistas têm a obrigação de preservar a confidencialidade das informações obtidas para seus estudos. Isso também se estende para o direito de uma pessoa obter informações sobre outras. Como informações provenientes de registros médicos, registros de casos e arquivos de dados são geralmente confidenciais, os epidemiologistas devem obter permissão antes de começar a acessar os dados.

Sobre os direitos individuais

Podem ocorrer conflitos nos estudos epidemiológicos entre os interesses de um grupo e interesses individuais. Um exemplo é dado pelos esforços realizados para limitar o impacto na saúde pública de HIV/AIDS. Cuba obteve sucesso em conter a disseminação de HIV/AIDS por testar indivíduos em risco e separar as pessoas infectadas da população geral.[27] Outros argumentam que os direitos humanos individuais são a chave para prevenir a infecção, porque a disseminação da doença foi facilitada pela sua recusa; por exemplo, em muitos países as mulheres não podem se recusar a manter relação sexual sem proteção. Além disso, a maioria dos comportamentos que colocam o indivíduo sob risco de contrair HIV/AIDS ocorrem de maneira privada, além do alcance do Estado. Esforços no nível coletivo visando modificar o comportamento de pessoas vulneráveis são pouco prováveis de alcançar sucesso, a não ser que seus interesses sejam preservados.

Integridade científica

Todos os cientistas têm um potencial para agir de maneira não ética, talvez em parte pela pressão para o sucesso. Os epidemiologistas não são imunes ao comportamento não ético. Os exemplos incluem resultados de pesquisas aparentemente influenciadas por conflitos de interesse e a publicação de dados inventados.[28-29] A minimização do comportamento não ético requer vigilância por parte dos comitês de ética e maior

atenção dos revisores das publicações.[30] O treinamento e a orientação dos epidemiologistas devem incluir uma abordagem profunda dessa questão.

Questões para estudo

3.1 Quais são as aplicações e desvantagens dos principais delineamentos epidemiológicos?

3.2 Faça um esboço de um estudo de casos e controles e de um estudo de coorte para examinar a associação entre dieta rica em gorduras e câncer de intestino.

3.3 O que é o erro aleatório e como pode ser reduzido?

3.4 Quais são os principais tipos de erros sistemáticos em estudos epidemiológicos e como seus efeitos podem ser reduzidos?

3.5 Em quais estudos o risco relativo (RR) e a razão de *odds* (RO) são utilizados? Quais as razões para utilizar o RR e a RO em determinado estudo mas não em outro?

3.6 Em caso de doença rara, o RR e a RO podem ter resultados similares. Explique as razões para essa similaridade.

3.7 Um estudo transversal sobre a síndrome de Down encontrou uma associação com a ordem de nascimentos. O que poderia ser uma causa de confundimento e como poderia ser evitada?

Referências

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981;305:1425-31.

2. Högberg U, Wall S. Secular trends in maternal mortality in Sweden from 175 to 1980 *Bull World Health Organ* 1986;64:79-84

3. *Prevention chronic diseases: a vital investment*. Geneva. World Health Organization, 2005.

4. Pearce N, Hensley MJ. Beta agonists and asthma deaths. *Epidemiol Rev* 1998;20:173-86.

5. *Impact de la vague de chaleur*. Paris, Institute de Veille Sanitaire. 2003. http://www.invs.sante.fr/publications/2003/chaleur_aout_2003/rap_chaleur_290803.pdf

6. *World Health Report 2005. Make every mother and child count*. Geneva World Health Organization, 2005.

7. Tolonen H, Dobson A, Kulathinal S, Sangita A, for the WHO MONICA Project. Assessing the quality of risk factor survey data: lessons from the WHO MONICA Project. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:104-14.

8. Bonita R, Douglas K, Winkelmann R, De Courten M. The WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS) of noncommunicable disease risk factors. In McQueen DV, Puska P eds. *Global Risk Factor Surveillance*. London, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003:9-22.

9. Bernstein L. Control recruitment in population-based case-control studies. Epidemiology 2006;17:255-7.

10. Mellin GW, Katzenstein M. The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. *N Engl J Med* 1962;267:1238-44.

11. Millar JS, Smellie S, Coldman AJ. Meat consumption as a risk factor in enteritis necroticans. *Int J Epidemiol* 1985;14:318-21.

12. Lapierre D, Moro J. *Five past midnight in Bhopal*. Warner Books, 2002.

13. Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, Willett WC, Sampson L, Rosner B, et al. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol* 1986;123:894-900.

14. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. Circulation 2006;113:791-8.

15. Chen Z, Lee L, Chen J, Collins R, Wu F, Guo Y, et al. Cohort Profile: The Kadoorie Study of Chronic Disease in China (KSCDC). *Int J Epidemiol* 2005;34:1243-9.

16. Lichtenstein P, De Faire U, Floderus B, Svartengren M, Svedberg P, Pedersen NL. The Swedish twin registry: a unique: resource for clinical, epidemiological and genetic studies. *J Intern Med* 2002;252:184-205.

17. Johnson JC, Thaul S, Page WF, Crawford H. Mortality Of Veteran Participants In The Crossroads Nuclear Test. Washington, National Academy Press, 1996.

18. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric cancer. *N Engl J Med* l991;325:1127-31.

19. Fortmann SP, Flora JA, Winkleby MA, Schooler C, Taylor CB, Farquhar JW. Community intervention trials: reflections on the Stanford Five-City Project Experience. *Am J Epidemiol* 1995;142:576-86.

20. Susser M. The tribulations of trials — interventions in communities. *Am J Public Health* 1995:85:156.

21. Shargie EB, Morkve O, Lindtjorn B. Tuberculosis case-finding through a village outreach programme in a rural setting in southern Ethiopia: community randomized trial. Bull World Health Organ 2006;84:112-9.

22. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies. Geneva. World Health Organization, 1991.

23. Victora CG, Barros FC, Vaughan JP, Teixeira AM. Birthweight and infant mortality: a longitudinal study of 5,914 Brazilian children. Int J Epidemiol 1987;16:239-45.

24. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002;359:248-52.

25. Smith AH, Lingas EO, Rahman, M. Contamination of drinking water by arsenic in Bangladesh: a public health emergency. *Bull World Health Organ* 2000;78:1093-3.

26. Pepper D. Bangladeshis poisoned by arsenic sue British organization. *Lancet* 2006;367:199-200.

27. Zipperer M. HIV/AIDS prevention and control: the Cuban response. *Lancet Infect Dis* 2005;5:400.

28. Wikler D, Cash R. Ethical issues in global public health. In Beaglehole R, ed. *Global Public Health. A New Era*. Oxford, Oxford University Press, 2003.

29. Horton R. Expression of concern: non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer. *Lancet* 2006;3167:1961.

30. Gollogly L, Momen H. Ethical dilemmas in scientific publication: pitfalls and solutions for editors. *Rev Saude Publica* 2006;40:24-30.

Capítulo 4

Estatística básica: conceitos e ferramentas

O. Dale Williams

Mensagens-chave

- A epidemiologia básica requer conhecimento de bioestatística.
- Tabelas e gráficos de boa qualidade são uma maneira eficiente de apresentar dados.
- O intervalo de confiança é uma ferramenta valiosa e pode ser usada para testar hipóteses.
- Apesar de os cálculos serem, às vezes, complexos, os conceitos que embasam os testes estatísticos são geralmente muito simples.

Os conceitos e ferramentas da bioestatística são necessários para a síntese e análise dos dados.[1-5] A realização de estudos epidemiológicos requer o uso de amostras para que sejam feitas inferências sobre uma população. Este capítulo descreverá conceitos básicos e métodos da estatística e como os dados podem ser rsumidos.

Para aqueles que necessitam de mais informações sobre esses conceitos básicos, existem inúmeros cursos online e textos disponíveis gratuitamente. Veja o Capítulo 11 para outras sugestões.

Antes de descrever os conceitos básicos e ferramentas da estatística, é importante familiarizar-se com os vários métodos utilizados para a apresentação e interpretação dos dados. Esta seção tem o objetivo de fornecer os meios mais comuns de síntese dos dados; exemplos de outros capítulos serão usados para ilustrar os princípios gerais.

Resumindo os dados

Os dados podem ser apresentados como variáveis numéricas ou categóricas.

- A variável numérica inclui contagens, como o número de crianças com certa idade e medidas, tais como peso e altura.
- As variáveis categóricas resultam de classificações. Por exemplo, os indivíduos podem ser classificados em categorias de acordo com o seu grupo sanguíneo: A, B, O, ou AB. Variáveis ordinais –expressam uma ordem– são um tipo de variável categórica.

Tabelas e gráficos podem ser usados para resumir dados. Média, mediana, amplitude, desvio padrão, erro padrão e variância são medidas que também podem ser usadas para resumir dados. Essas medidas serão explicadas a seguir, junto com sugestões e recomendações referentes ao seu uso apropriado.

Tabelas e gráficos

Tabelas e gráficos são extremamente úteis para resumir e apresentar dados, mas raramente são preparados com o devido cuidado. O objetivo é apresentar os dados de uma forma que possam ser compreendidos de maneira fácil e rápida. *Cada tabela ou gráfico deve conter informações suficientes que permitam sua compreensão sem a necessidade de leitura do texto.*

O título é essencial para a compreensão de uma tabela ou gráfico, devendo descrever os números incluídos nas células da tabela ou representados no gráfico. Para as tabelas, o título deveria informar claramente o que os números nas células representam, como as células são classificadas e onde e quando os dados foram coletados. Um problema comum é o título informar o propósito da tabela ou gráfico ao invés de descrever o seu conteúdo.

Frequentemente, os epidemiologistas têm que decidir como apresentar um dado e se devem usar uma tabela ou gráfico. Ambos têm características em comum, mas um é mais apropriado que o outro dependendo da situação. (Quadro 4.1)

Existem várias opções para preparar gráficos. Abaixo serão apresentadas os mais populares, além de algumas orientações sobre o seu uso.

Quadro 4.1. As vantagens dos gráficos sobre as tabelas

O gráfico tem como vantagens:

- simplicidade e clareza;
- facilidade de memorização;
- capacidade de mostrar relações complexas.

Os gráficos também dão ênfase aos números e tendem a ser populares, como pode ser evidenciado pelo seu uso em publicações comuns, onde as tabelas são raramente usadas.

A tabela tem como vantagens:

- apresentar dados mais complexos com precisão e flexibilidade;
- necessitar de menores habilidades técnicas pa-ra o seu preparo;
- usar menos espaço para dada quantidade de informação.

Quadro 4.2. Gráfico da saúde mundial

O gráfico da saúde mundial (http://gapminder.org/) mostra o desenvolvimento da saúde global através de uma série de gráficos interativos que estão relacionados a dados atuais. Esses gráficos foram desenvolvidos para tornar mais úteis esses dados, manter grupos de defesa informados e estimular o desenvolvimento de hipóteses. Os gráficos mostram dados de tendência temporal de forma dinâmica, similar a um jogo de computador. O gráfico da saúde mundial pode ajudar a responder algumas questões:

- Como a riqueza e a saúde se relacionam historicamente?
- Nos últimos 50-100 anos, o mundo se tornou mais saudável?
- Como tem sido a mudança nos indicadores de saúde entre os países?

Gráfico de pizza e de barras empilhadas

O gráfico de pizza (Figura 2.1) e o de barras empilhadas (Figura 2.3) mostram como um grupo é dividido. O gráfico de pizza apresenta essa informação em um círculo e o gráfico de barras empilhadas, em uma coluna – ambos os gráficos são divididos em seções que representam os diferentes componentes. Para o gráfico de pizza, uma dica útil é colocar as partes da pizza em ordem, de acordo com o seu tamanho, começando do ponto equivalente às 12 horas e a seguir avançar em sentido horário. Quando se deseja comparar dois ou mais grupos, lado a lado, geralmente, é melhor usar os gráficos de barras empilhadas ao invés de gráficos de pizza.

Mapas de taxas

Mapas de taxas mostram a localização geográfica de casos ou a distribuição das taxas de acordo com áreas geográficas. John Snow utilizou um mapa para mostrar onde os casos de cólera estavam ocorrendo em relação à famosa bomba d'agua (Figura 4.1). Mapas de taxas são levemente diferentes, pois as áreas geográficas são coloridas de acordo com as diferenças nos valores. Prevalência, incidência ou coeficientes de mortalidade são geralmente mostrados em mapas de taxas. Áreas com as maiores taxas costumam ser marcadas com tons mais escuros ou cores mais brilhantes (Figura 4.2).

Figura 4.1. Óbitos por cólera na área central de Londres, setembro de 1854[6,7]

Mapas, gráficos e atlas são usados para apresentar os dados de forma estática – tal como os atlas de saúde mental, tabaco ou de câncer –, ou de forma interativa (Quadro 4.3), mas isso não será discutido em maiores detalhes neste capítulo. Um curso online gratuito sobre o uso de mapas interativos baseados em dados do Relatório de Desenvolvimento Humano pode ser encontrado em http://hdr.undp.org/statistics/data/animation.cfm.

Gráficos de barras

Os gráficos de barras são mais apropriados quando se deseja comparar duas ou mais categorias em relação a valores numéricos ou proporções. Por exemplo, a proporção de fumantes entre homens e mulheres. A altura da barra é a essência dessa comparação. Por esse motivo, alterações ou distorções na altura da barra – tais como quebras na escala – não são apropriadas (Quadro 4.3).

Figura 4.2. Coeficiente de mortalidade entre menores de 5 anos por mil nascidos vivos em países africanos, 2000[8]

Se as barras estão dispostas na horizontal (Figura 2.3), ao invés de na vertical (Figura 3.4) é provável que exista espaço suficiente para incluir uma legenda para as categorias. Às vezes, também pode ser útil organizar as barras de acordo com a sua altura.

Gráfico de linhas

Quadro 4.3. Um conselho

Apesar de não ser apropriada, a quebra na escala é frequentemente usada e pode ser feita de várias formas. Às vezes, essa quebra é usada para exagerar os resultados, sendo identificada após cuidadoso exame do eixo vertical. Ao ler um gráfico, é importante examinar cuidadosamente esse eixo a fim de assegurar que você está compreendendo perfeitamente a escala usada e que não existem quebras escondidas.

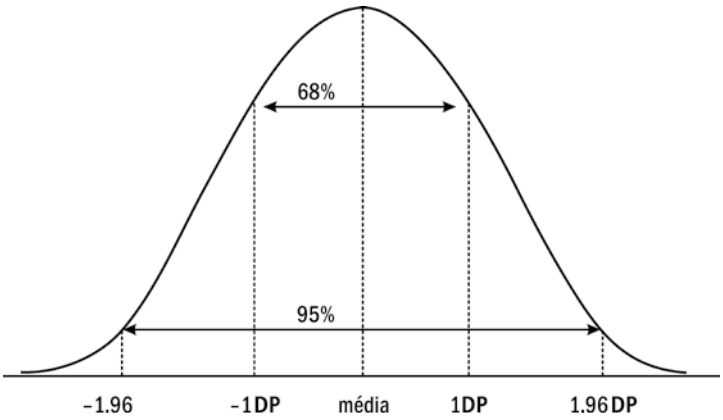
O gráfico de linhas é mais apropriado para mostrar diferenças ou mudanças em uma variável contínua, que é geralmente mostrada no eixo vertical. Por exemplo, os níveis de colesterol total – no eixo vertical – podem ser apresentados ao longo do tempo no eixo horizontal. Ao ler um gráfico de linhas, é importante conferir a escala do eixo vertical. Se a escala logarítmica é utilizada, a interpretação das diferenças deve mudar de valores absolutos para taxas ou proporção de variação. Para esse tipo de gráfico, a quebra na escala pode ser usada no eixo vertical, mas isso deve estar claramente indicado.

Distribuição de frequências e histograma

A distribuição de frequência é a organização dos dados em intervalos contíguos e mutuamente exclusivos, de modo que o número ou proporção de observações que se encontram em um intervalo esteja aparente. As distribuições de frequência são geral-

mente apresentadas na forma de histogramas, que é similar a um gráfico de barras onde todas as barras são apresentadas conjuntamente, sem nenhum espaço entre elas (Figura 6.7). A altura das barras representa o número ou percentual de observações dentro de cada intervalo. A forma dessa distribuição pode ser altamente informativa. O polígono de frequência, que é essencialmente uma linha que conecta o meio de cada barra do histograma, tem sido também muito utilizado. A curva da distribuição normal em forma de sino é um exemplo desse tipo de gráfico (Figura 4.3).

Figura 4.3. A distribuição normal



Distribuição normal

A distribuição normal apresenta algumas características que são extremamente úteis. Um grande número de testes estatísticos pode ser usado, se as observações possuírem uma distribuição normal. É importante ter em mente que cerca de dois terços dos valores de uma variável com distribuição normal ficam a um desvio padrão (DP) da média, e aproximadamente 95% encontram-se dentro de dois desvios padrão da média.

Resumindo os números

Média, mediana e moda

Entre as medidas utilizadas para sintetizar dados encontram-se as medidas de tendência central, que indicam o centro de uma distribuição, em geral, de uma amostra.

Média

A medida de tendência central mais importante e conhecida, e frequentemente a mais apropriada, é a média, que para uma amostra com n observações para a variável x_i= peso corporal, seria:

$$média = \overline{x} = \sum_{i=1}^{n} x_i / n$$

Mediana

A mediana é o ponto central da distribuição, que é obtido após todas as observações serem colocadas em ordem crescente (ou decrescente), de acordo com o seu valor. A mediana é útil em situações onde alguns valores são muito maiores que os demais.

Por esse motivo, a renda individual tende a ser apresentada como renda mediana ao invés de renda média, pois a mediana não é afetada pelos valores extremos da renda de poucos membros da amostra. Observe que, muitas vezes, a renda para um país é apresentada na forma de renda *per capita*. A renda *per capita* pode ser bem diferente da renda mediana, que é o centro da distribuição das rendas individuais, e representa a renda que sustenta uma família inteira, enquanto a renda *per capita* representa a média dessa renda dividida pelo número de habitantes do país.

Moda

A moda é outra importante medida, e indica o valor que aparece com maior frequência na amostra.

Variância, desvio padrão e erro padrão

As medidas de dispersão pertencem a outro grupo de medidas que são utilizadas para resumir dados. As três medidas de variabilidade mais utilizadas são:

- Variância;
- Desvio padrão;
- Erro padrão.

Estas medidas têm por objetivo indicar quão diferentes são os indivíduos em uma amostra. As medidas de dispersão podem ser calculadas sobre:

- as diferenças entre as observações para todos os possíveis pares de medidas na amostra;
- a diferença entre cada observação na amostra e a média da amostra, ou seja, $(\chi_i - \chi)^2$, que representa o quadrado do desvio da média.

Tais cálculos, apesar de serem atraentes, são trabalhosos. Um equivalente algébrico é frequentemente utilizado; a fórmula abaixo é usada para calcular a variância da amostra – os subscritos foram removidos para simplificar.

$$s^2 = \frac{\sum \chi^2 - (\sum)^2/n}{n - 1}$$

O numerador da equação acima pode ser escrito da seguinte maneira:

$$ss\ (\chi) - \sum(\chi = \chi)^2 = \sum \chi^2 - (\sum \chi)^2/n$$

Este termo é frequentemente chamado de soma dos quadrados dos desvios da média, ou simplesmente

Soma dos quadrados = SS(x)

A variância é similar à média dos desvios quadrados da média. O desvio padrão é simplesmente a raiz quadrada da variância $s = \sqrt{s^2}$ e o erro padrão é:

$$EP = s_{\bar{\chi}} = s/\sqrt{n},$$

ele normalmente é chamado de erro padrão da média. O erro padrão da média reflete a probabilidade de diferentes médias serem observadas, se forem obtidas amostras aleatórias da mesma população.

Conceitos básicos de inferência estatística

O uso de uma amostra para fazer inferências sobre a população é vital para a pesquisa epidemiológica. As bases conceituais do processo de inferência estatística pressupõem amostra aleatória de certo tamanho e na utilização dessa amostra para fazer inferências sobre a população como um todo. Normalmente, a inferência é feita em termos de médias, variância ou outra medida usada para sintetizar os dados. Os números que resumem a distribuição de uma variável na população são chamados de parâmetros e são representados por letras gregas, tais como:

- μ = média
- σ = desvio padrão
- β = coeficiente de regressão.3

As estimativas desses parâmetros, quando obtidas a partir de amostras, são representadas por x, s e b, respectivamente.

Usando amostras para conhecer populações

Amostra aleatória

A forma como é feita a seleção de uma amostra da população é essencial para inferência estatística. O primeiro passo é a seleção de uma amostra aleatória, onde cada membro da população tem a mesma chance de ser incluído na amostra (Capítulo 3). Existem inúmeras estratégias de amostragem e textos que podem auxiliar nesse processo.

Exemplo de cálculo da média da amostra:

10 indivíduos foram selecionados e seu peso foi medido em quilogramas. Os seguintes valores foram obtidos: 82,3; 67,3; 68,6; 57,7; 67,3; 60,5; 61,8; 54,5; 73,2; e 85,9.

$$\overline{\chi} = \sum_{i=1}^{n} \chi_i / n = 67{,}9 \text{ kg}$$

que é uma estimativa de μ = média do peso na população

Se outra amostra aleatória fosse obtida dessa mesma população e fosse medido o peso da nova amostra, provavelmente, uma média amostral diferente seria obtida; digamos, x= 68,2 kg, como uma estimativa da mesma média da população, μ. Nenhuma das médias das amostras é melhor do que a outra, mas isso levanta a questão sobre o uso da média da amostra como estimativa da média populacional, quando uma nova amostra forneceria um valor diferente de x.

Se esse processo for repetido inúmeras vezes, será obtida uma lista de médias da amostra (Quadro 4.4). O grau em que uma média da amostra estima a média da população pode ser avaliado através de um exame da lista de médias da amostra. Se for obtida a média de todas as médias da amostra, a média das médias terá a média da população. Assim, a média da amostra é uma estimativa não enviesada da média da população. Normalmente, ela fornece a resposta correta.

Quadro 4.4. Erro padrão da média

É sempre preferível que as médias das amostras sejam muito similares, de tal forma que qualquer uma delas esteja próxima do valor da população. O desvio padrão dessa longa lista de médias da amostra, uma medida do grau de similaridade das médias da amostra, é chamado erro padrão da média. Para calculá-lo não é necessário obter uma listagem com inúmeras médias da amostra, pois ele pode ser calculado a partir de um simples desvio padrão como apresentado na fórmula.

Intervalo de confiança

O intervalo de confiança é uma ferramenta muito útil para a epidemiologia. A partir de informações da amostra, o intervalo de confiança cria limites onde é provável que se encontre o valor da população estudada. Ele é fácil de calcular e de interpretar.

Calculando o intervalo de confiança

Na construção do intervalo de confiança, deve-se calcular os limites inferior e superior. Para a amostra de pesos, com n = 10 e x = 67,9, o desvio padrão desta amostra é s = 10,2 kg. Os limites inferiores e superiores são:

$$\textit{Limites inferiores} \quad \bar{x} \quad (2{,}68)s/\sqrt{n} \quad 69{,}7 \quad 2{,}68(10{,}2)/3{,}16 \quad 61{,}05$$

$$\textit{Limites superiores} \quad \bar{x} \quad (2{,}68)s/\sqrt{n} \quad 69{,}7 \quad 2{,}68(10{,}2)/3{,}16 \quad 78{,}35$$

O intervalo de confiança pode ser escrito da seguinte maneira:

$$C(61{,}05 < \mu < 78{,}35) = 0{,}95$$

indicando que esse é um intervalo com 95% de confiança da média populacional. A largura do intervalo de confiança é 17,30 kg (78,35 – 61,05), o qual é maior do que o desejado. Quanto menor (mais estreito) o intervalo de confiança, melhor. Um tamanho de amostra maior produzirá um intervalo mais estreito. Note que a média da amostra x deverá estar sempre dentro desse intervalo. Nesse exemplo, ela encontra-se exatamente no meio do intervalo; enquanto a média da população – que pode estar incluída –, não se tem garantia de que esteja dentro do intervalo.

Graus de liberdade

O número 2,68 usado no cálculo do intervalo de confiança é oriundo da distribuição t com n – 1 = 9 graus de liberdade. Entretanto, se o tamanho da amostra for maior do que 30, então o número 2 estará muito próximo do valor na tabela. Para tamanhos de amostra muito grandes, o número será 1,96. Tabelas para essa distribuição estão disponíveis na maioria dos livros sobre estatística e em fontes online.

Quadro 4.5. Interpretando um intervalo de confiança

É compreensível que um grande número de amostras aleatórias seja obtido de uma população e que sejam calculados intervalos de confiança para cada uma delas. O resultando é uma grande lista de intervalos de confiança e a expectativa é que, se calculado para α=0,05, 95% deles contenham o valor verdadeiro da média populacional dentro desse limite, enquanto 5% estariam fora dele. Infelizmente, para uma amostra específica não é possível saber se o intervalo de confiança estimado está entre os 95% ou os 5%.

Esse exemplo é baseado em um intervalo de confiança para μ; entretanto, esse conceito é amplamente usado para outros parâmetros, incluindo aqueles de análises de regressão e de razão de chances, entre outros. A interpretação é similar à descrita a seguir para médias. A interpretação de um intervalo de confiança pode ser, às vezes, um pouco confusa (Quadro 4.5).

Interpretando medidas fora do intervalo de confiança

Ao interpretar o intervalo de confiança, é importante ter em mente o que fazer com medidas que se encontram fora dos seus limites. No exemplo dado, as medidas de peso variaram entre 61,05 e 78,35 kg. É razoável acreditar que a média da população poderia ser 80,0 kg? Espera-se que 95% dos intervalos de confiança incluam a média da população. Parece pouco provável que a estimativa da população seja $\mu=80$, embora isso possa acontecer. Neste caso, esse intervalo é um dos 5% ao invés dos 95%. Apesar de existir algum risco em afirmar que $\mu\neq80,0$ kg, ele é pequeno, além disso, quando se estabeleceu ser menor quando $\alpha=0,05$ isso foi usado para criar um intervalo de confiança de 95%. É importante entender que o risco de dizer que $\mu\neq80,0$ (quando na verdade é 80,0 kg) é estabelecido pelo investigador, que calcula o intervalo de confiança. Valores diferentes de $\alpha=0,05$ podem ser usados, com $\alpha=0,01$ sendo, talvez, o outro valor mais utilizado. Entretanto, $\alpha=0,05$ é o mais comum e mais aceito. A Figura 5.2 mostra um exemplo de intervalo de confiança.

O intervalo de confiança pode ser usado como teste de hipótese, por exemplo, a hipótese de que $\mu=80,0$ kg. Neste caso, a hipótese foi testada e rejeitada com base nos limites inferiores e superiores do intervalo de confiança. Geralmente, intervalos de confiança podem ser usados dessa maneira para testar hipóteses, entretanto, existe uma maneira mais formal que está descrita no Quadro 4.6.

Teste de hipóteses, valor de p e poder estatístico

O teste de hipótese é relativamente simples e fácil de ser entendido. É necessário ter uma hipótese estatística que será testada, um valor de p relacionado a esse teste e o poder estatístico que o teste tem para detectar uma diferença de certa magnitude.

O valor de p

Na situação anteriormente descrita, a hipótese nula foi rejeitada porque se considerou que o desfecho observado era pouco provável ou raro, supondo que a hipótese nula é verdadeira. O ponto de corte para essa situação de raridade foi definido como sendo $\alpha=0,05$. Uma medida mais precisa da raridade do desfecho observado, de novo supondo que a hipótese nula seja verdadeira, pode ser obtida prontamente. Ela refere-se simplesmente à área abaixo de -3,19 mais a área acima de +3,19 em uma distribuição t com 9 graus de liberdade. A área abaixo de -3,19 é 0,011, a área acima de +3,19 também é 0,011, então o valor de p é 0,022. Essa área é chamada de valor de p e representa a probabilidade de que a média de uma amostra aleatória dessa população estaria igualmente distante dos 67,9 kg ou mais distante dos 80 kg. O desfecho observado é tão raro, portanto, é difícil de acreditar que $\mu=80,0$ kg. O valor de p e o nível de significância estão relacionados de tal forma que se $\alpha=0,05$, então a hipótese nula será rejeitada quando $p<0,05$.

Poder estatístico

Na descrição do teste t para duas amostras a seguir, existe referência à hipótese nula:

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0, vs$$
$$H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$$

que compara as diferenças entre médias de duas populações. Se essas são duas populações com medidas de peso, então, claramente, quanto maior a diferença entre as médias das duas populações, mais fácil será a rejeição da hipótese nula a partir das médias da amostra.

Quadro 4.6. Testando uma hipótese

Com base no exemplo dado, x=69,7 kg e s=10,2 kg, o teste de hipótese pode ser formalmente expresso da seguinte maneira:

- *A hipótese*

Nós queremos saber se é razoável acreditar que a média de peso da população pode ser μ=80,0. Para que se possa realizar um teste estatístico a essa questão, foram selecionadas duas opções para comparação:

- a hipótese nula: H_0:μ=80 kg e
- a hipótese alternativa: H_1: μ≠80 kg

O teste estatístico é usado para escolher uma dessas opções. Se H_1 é escolhida, normalmente se afirma que a hipótese nula H_0 foi rejeitada. É importante observar que a hipótese alternativa é expressa como H_1:μ≠80 kg ao invés de μ>80 ou μ<80. Isso quer dizer que um teste bicaudal foi utilizado ao invés de um teste unicaudal, que deveria ser usado se apenas uma das duas alternativas fosse considerada. Geralmente, usa-se o teste bicaudal, uma vez que são raras as situações nas quais o teste unicaudal pode ser usado.

- *O pré-requisito:* Deve ser obtida uma amostra aleatória de uma variável com distribuição normal. Se a amostra é maior do que n=30, não é necessário que a variável tenha uma distribuição normal.
- *O nível α*: Deve ser usado um α=0,05, a não ser que exista um bom motivo para usar outro α. Nessas situações, o mais comumente usado é α=0,01.
- *O teste estatístico:* O teste t de uma amostra é o teste similar ao intervalo de confiança utilizado previamente como teste de hipótese. Abaixo apresentamos sua fórmula. Essa fórmula usa a mesma informação que foi utilizada na construção do intervalo de confiança, mas sua organização é diferente.

$$t = \frac{\overline{x} - \mu}{s/\sqrt{n}}$$

- *A região critica*: A hipótese nula H_0:μ=80 kg será rejeitada se o valor do teste não se encontra entre ± $t_{0,975}$ (9)=2,68. Isso quer dizer que foi definida uma região entre os pontos de corte -2,68 e +2,68, com a rejeição sendo qualquer valor abaixo de -2,68 ou acima de +2,68
- *O resultado:*

$$t = \frac{69.7 - 80}{10.2/\sqrt{10}} = -3.19$$

- *A conclusão:* O valor de t não se encontra entre ± $t_{0,975}$ (9)=2,68, portanto, a hipótese nula é rejeitada *H_0:μ=80 kg* e se aceita a hipótese alternativa *H_1:μ≠80 kg*. Uma interpretação possível é que a média da amostra x=69,7 kg está muito distante de μ=80 kg, portanto, é difícil acreditar que a média da população seja 80 kg. Em outras palavras, a média da amostra x=69,7, apesar de ser possível, é muito pouco provável que seja a média de uma amostra de uma população com μ=80 kg.

Um ponto importante é a probabilidade de rejeitar a hipótese nula se a diferença é igual ou maior do que, por exemplo, 4,0 kg, pois, qual é a probabilidade de que uma

diferença tão grande quanto 4,0 kg seja "detectada"? Essa probabilidade é conhecida como *poder*. Quanto maior o poder de um estudo, melhor, desde que os custos sejam razoáveis. O poder depende do tamanho da amostra (quanto maior, melhor) e da variância das observações (quanto menor, melhor). Além disso, ao mudar o α de 0,05 para 0,01 o poder é reduzido.

Claramente, quando hipóteses são testadas, podem ocorrer erros. Se a hipótese nula é rejeitada quando ela é de fato verdadeira, ocorre um erro chamado de erro α, e a probabilidade de ocorrência desse tipo de erro é estabelecida quando o nível α é definido antes da realização do teste. Geralmente, se usa α=0,05, a menos que existam boas razões para o uso de outro nível α.

Por outro lado, quando a hipótese nula é aceita, também se pode cometer um erro, que é chamado de *erro β*. Esse erro será descrito em maiores detalhes na seção sobre tamanho da amostra. A probabilidade de que a hipótese nula seja rejeitada quando ela deveria ser rejeitada é conhecida como poder e é representada por P=I-. Os possíveis desfechos para um teste de hipóteses são descritos a seguir.

Resultado do teste	**Verdade**	
	H_0 está correta	**H_0 está errada**
Aceita H_0	OK	*Erro Tipo II ou Erro β (beta)*
Rejeita H_0	*Erro Tipo I ou Erro α (alfa)*	OK

Métodos básicos

Os métodos básicos em epidemiologia são:

- teste t;
- teste do qui-quadrado;
- correlação;
- regressão.

Teste t

É comum na epidemiologia ter duas amostras que representam duas populações diferentes e saber se as médias das duas amostras são suficientemente diferentes para concluir que as duas populações que eles representam têm médias diferentes. O teste t usa uma estatística que, sobre a hipótese nula, testa se as duas médias diferem significativamente. O teste t, no caso a versão para duas amostras, pode ser usado nesta situação. As hipóteses:

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0, \text{vs}$$
$$H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$$

com o uso da estatística t com (n1+n2–2) graus de liberdade:

$$t = \frac{\overline{x}_1 - \overline{x}_2}{S_p \sqrt{\frac{1}{\eta_1} + \frac{1}{\eta_2}}}, \text{ onde } S_p^2 = \frac{(\eta_1 - 1)S^2_1 + (\eta_2 - 1)S_2^2}{(\eta_1 - 1) + (\eta_2 - 1)}$$

Teste do qui-quadrado

Tabela de contingência é uma ferramenta usada para apresentar o número de indivíduos classificados de acordo com duas ou mais variáveis ou fatores. A tabela 3.2 é um exemplo típico, com I=2 linhas e c=2 colunas de dados para uma tabela I x c ou uma tabela 2x2. Essa tabela apresenta a associação entre duas categorias de exposição e duas de estado de doença. O exame minucioso da tabela leva à questão inevitável se existe ou não evidência de uma associação entre exposição e doença, ou seja, leva a um teste de hipótese:

H_0: Não existe associação entre exposição e doença versus
H_1: *Existe associação entre exposição e doença.*

Para tabelas 2x2, essa hipótese também pode ser usada para comparar duas proporções. Neste caso, as proporções de interesse são:

P_E = Proporção de expostos que desenvolveram a doença,
P_{NE} = Proporção de não expostos que desenvolveram a doença,

a hipótese pode ser expressa da seguinte maneira:
H_0: $P_E = P_{NE}$, vs
H_1: $P_E \neq P_{NE}$

Para testar essa hipótese, nós comparamos a *Frequência Observada (O)* em cada célula com a *Frequência Esperada (E)* no caso de a hipótese nula ser verdadeira. Esse cálculo é feito da seguinte maneira:

$$E = \frac{(\textit{Total da linha que contém a célula}) \times (\textit{Total da coluna que contém a célula})}{\textit{Total geral da tabela}}$$

Célula	O	E	O–E	$(O–E)^2$	$(O–E)^2/E$
1	50	34,12	15,88	252,22	7,39
2	11	26,88	-15,88	252,22	9,38
3	16	31,88	-15,88	252,22	7,91
4	41	25,12	15,88	252,22	10,04
Total	118	118,00	0,00		34,72

O valor total da última coluna é o valor de X^2 *(1),* que é a notação para o teste do qui-quadrado com um grau de liberdade. Geralmente, o número de graus de liberdade é *gl=(l–1)•(c–1).* O valor calculado, 34,72 é muito maior do que o valor na tabela do qui-quadrado para α=0,05, que é 3,84; portanto a hipótese nula deve ser rejeitada. Tabelas para distribuição do qui-quadrado estão disponíveis *online* ou em qualquer livro texto de estatística (veja Capítulo 11).

Correlação

Mede o grau no qual duas variáveis modificam-se conjuntamente (Capítulo 5). Se as duas variáveis são independentes, então o valor de uma não terá nenhuma relação com o valor da outra. Se elas são correlacionadas, o valor de uma estará relacionado com o valor da outra, isto que dizer que quando uma aumenta, a outra variável pode aumentar ou diminuir. Existem inúmeras ferramentas que podem ser usadas para medir a correlação. O coeficiente de correlação de Pearson é o mais usado, sendo calculado a partir desta fórmula:

Quadro 4.7. Interpretando a relação entre duas variáveis

É sempre útil examinar visualmente a relação entre duas variáveis com um diagrama de dispersão (Figura 1.1). Um gráfico com grupos de pontos em mais do que um local ou grupos de pontos que parecem estar localizados ao redor de uma linha curvilínea podem indicar que o coeficiente de correlação não está fornecendo uma medida que reflita a relação entre as duas variáveis.

$$r_{xy} = \frac{\sum xy - (\sum x)(\sum y)/\eta}{\sqrt{[\sum x^2 - (\sum x)^2/\eta][\sum y^2 - (\sum y)^2/\eta]}} = \frac{SS(xy)}{\sqrt{SS(x)SS(y)}}$$

Esse coeficiente mede a associação linear e varia entre $-1 \leq r \leq 1$. Quanto mais próximo de +1, mais forte é a associação positiva entre as variáveis, e quanto mais próximo de -1 mais forte é a associação negativa entre as variáveis, ou seja, um valor baixo de x implica um valor elevado para y. Quando r=0, não existe associação linear. O quadro 4.7 apresenta algumas sugestões sobre o uso do coeficiente de correlação.

Regressão

Utilizando e interpretando modelos de regressão

Os modelos de regressão são ferramentas vitais para a análise de dados e são usados extensivamente na pesquisa epidemiológica. Os conceitos que os sustentam não são complexos, mas os cálculos podem ser. Felizmente, os programas de computador realizam esses cálculos. Uma vez que este livro não necessita de tal complexidade, o foco será sobre o uso e interpretação desses modelos.

Diferentes modelos de regressão

Três tipos de modelo de regressão são fundamentais para a pesquisa epidemiológica:

- regressão linear
- regressão logística
- regressão de riscos proporcionais de Cox, um tipo de análise de sobrevivência.

Conceitos-chave para os modelos de regressão

Para usar esses modelos, nós devemos assumir que as variáveis influenciam umas às outras. Por exemplo, podemos considerar que o peso corporal é influenciado por fatores tais como idade ou sexo. O valor de interesse é a variável dependente (por exemplo: peso corporal), e os fatores identificados são as variáveis independentes. A natureza da variável dependente é o fator mais importante na distinção entre os três modelos.

- *Modelos de regressão linear*
  a variável dependente deve ser contínua com distribuição normal.

- *Modelos de regressão logística*
  A variável dependente é derivada da presença ou ausência de uma característica, tipicamente representada por 0 ou 1.

- *Modelo dos riscos proporcionais de Cox*
  A variável dependente representa o tempo decorrido até o surgimento de um evento de interesse.

A análise de sobrevivência, como feita com o modelo dos riscos proporcionais de Cox, tem uma complexidade adicional que é a necessidade de levar também em consideração os dados censurados.

Regressão linear

É possível usar regressão linear em inúmeras situações, indo desde a análise de variância (ANOVA), passando pela regressão linear simples, até a regressão linear múltipla. Em todas essas situações, a variável dependente deverá ser contínua (tal como peso corporal), e as variáveis independentes podem ser tanto contínuas quanto categóricas.

Variável dependente
Um modelo típico, representando a variável *Y* e *k* variáveis independentes, pode ser igual a:

$$\gamma = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots\ldots\ldots\ldots + \beta_k X_k + \varepsilon,$$

onde:

γ = Variável dependente (por exemplo: peso corporal)
β_0 = Intercepto
β_i = Coeficiente da variável independente x_i
x_i = Valor da variável independente x_i
ε = Valor não levado em consideração pelos demais fatores

O termo $\beta_i x_i$ representa a porção da variável dependente, *Y*=peso corporal, que está associada com ou é atribuída à variável independente: digamos x_i =idade. O termo ε representa o que resta após os outros termos terem sido levados em consideração e às vezes é chamado de "termo de erro".

Neste momento, pode-se considerar que o peso corporal de um indivíduo é constituído de várias partes, sendo uma parte para cada um dos fatores representados pelas variáveis independentes, mais duas outras partes – que são o intercepto β_0 e o que restou na variabilidade da variável independente – representado por ε. Obviamente, quanto menos é deixado de lado, melhor, no sentido de o modelo alcançar maior explicabilidade. É possível quantificar a utilidade de um modelo através do cálculo da proporção da variação total da variável dependente que é explicada pela equação de regressão:

$$R^2 = \frac{SS(Model)}{SS(y)}$$

Variáveis independentes

Se a variável independente for contínua tal como x_i=idade, a interpretação de β_i é simples e representa a mudança na variável dependente, *Y*=peso corporal, que está associada com a variação de uma unidade em x_i=idade, ajustado para todos os outros termos do modelo. Isto é muito parecido com o termo de inclinação da regressão linear simples, portanto se β_{idade}=2,0 kg, a interpretação será que o peso corporal aumenta 2,0 kg para cada aumento de um ano na idade, ajustado para todos os outros termos do modelo.

A situação para variáveis independentes categóricas é um pouco diferente e necessita um pouco mais de atenção. Um exemplo típico é a variável sexo, para a qual os valores podem ser codificados como x_i=1, para o sexo masculino, e x_i=0, para o sexo feminino. Nesse caso, a categoria na qual o valor é x_i=0 é geralmente chamada de categoria de referência, com a qual nós iremos comparar a categoria x_i=1. Para a regressão linear, o coeficiente para esse termo é:

$$\beta_1=\mu_{\text{masculino}} - \mu_{\text{feminino}}$$

ou seja, a diferença entre a média de peso entre os sexos masculino e feminino, ajustado para todos os outros termos do modelo.

Variáveis com três ou mais categorias

Com três ou mais categorias, a situação é um pouco mais complexa, entretanto, isso é comum e é importante fazer a correta interpretação. Um exemplo é o tipo sanguíneo, que possui três categorias A, B e O. Para essa situação, duas variáveis independentes são necessárias – uma a menos do que o número de categorias. Os seus valores são:

Tipo sanguíneo	x_1	x_2
A	1	0
B	0	1
O	0	0

Neste exemplo, o tipo sanguíneo O será a categoria de referência, e

$$\beta_1=\mu_A - \mu_O$$
$$\beta_2=\mu_B - \mu_O$$

Aqui, β_1 é a diferença entre os valores médios dos tipos sanguíneos A e O, ajustado para todos os outros termos no modelo. Com essa fórmula, nós podemos comparar A e O, e B e O, mas não A e B. Seria necessário atribuir novos valores para x_1 e x_2, para comparar A e B.

A equação acima se refere às estimativas da população, que foram obtidas ao executar um modelo para um conjunto específico de dados. O primeiro passo é a hipótese referente ao conjunto de βs, ou seja testar:

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \ldots\ldots\ldots = \beta_k = 0$$

Se a hipótese é rejeitada, existem evidências de que pelo menos um dos βs pode ser considerado como não zero. Portanto, existem motivos para passar para a próxima etapa, que é o teste de cada coeficiente, individualmente. Se nenhum deles pode ser considerado como diferente de zero, então se considera o modelo como não tendo coeficientes significativos e sendo de pouco valor.

Regressão logística

No exemplo anterior, a variável dependente era o peso corporal, uma variável contínua. Pode-se, também, estar interessado em fatores associados com a presença ou não de obesidade, definida, por exemplo, por índice de massa corporal (IMC) ≥ 30. A regressão logística é uma valiosa e flexível ferramenta analítica para essas situações. O desfecho de interesse é a razão de chances, comparando a chance, (por exemplo, de obesidade entre homens *versus* obesidade entre mulheres), ajustado para vários outros fatores.

O modelo de regressão logística, como será mostrado abaixo, é o ideal para esse propósito. O modelo de regressão é baseado na variável dependente ln (chance) onde ln representa o logarítimo natural (base e), e chance é definida como a probabilidade *p* de um evento ocorrer dividida pela probabilidade de ele não ocorrer *1 – p*, apresentada às vezes como:

$$\text{chance} = p/(1-p)$$

Portanto, o modelo será:

$$\ln(\text{chance}) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \ldots\ldots\ldots\ldots + \beta_k x_k + \varepsilon$$

ou

$$\text{chance} = e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \ldots\ldots\ldots\ldots + \beta_k x_k + \varepsilon}$$

onde os x_i são definidos da mesma forma como ocorreu na regressão linear, acima. Para interpretar os coeficientes desses modelos, é necessário raciocinar em termos de chance e de razão de chance ao invés de média, como ocorreu na regressão linear. Por exemplo, para a variável independente, x_1=sexo, sendo x_1=1, para o sexo masculino e x_1=0, para o sexo feminino, o coeficiente β_1 será usado na equação:

$$e^{\beta_1} = \text{RC masculino/feminino}$$

e deverá s er interpretado como sendo a razão de chance de ocorrência de obesidade entre homens *versus* ocorrência de obesidade entre mulheres, ajustado para os outros termos do modelo. A expressão e^{β_1} será obtida na análise de dados e é uma estimativa da razão de chance.

Para a variável independente x_2=idade, medida em anos, o coeficiente terá uma interpretação similar à da inclinação na regressão linear, assim sendo

$$e^{\beta_2} = \text{RC para cada aumento de um ano na idade}$$

Se a $\text{RC}_{\text{para cada aumento de um ano na idade}}$ ajustada for igual a 1,2, então a chance de obesidade será 20% maior para cada aumento de um ano na idade, ajustado para outras variáveis no modelo.

Se a $\text{RC}_{\text{para cada aumento de um ano na idade}}$ ajustada for igual a 0,75, então a chance de obesidade para cada aumento de um ano na idade será 75% daquela observada no ano anterior, ajustado para outras variáveis no modelo.

Análise de sobrevivência e modelo dos riscos proporcionais de Cox

Muitas vezes, o interesse é estudar o tempo até a ocorrência de um evento (veja Figura 8.4). Para o exemplo da obesidade, supondo que um grupo de pacientes foi tratado com sucesso para a obesidade e está sendo acompanhado no período pós-tratamento para avaliar fatores associados à recorrência de obesidade. Nessa situação, o interesse é avaliar o tempo entre o fim do tratamento da obesidade e a recorrência da obesidade.

O modelo dos riscos proporcionais de Cox é um modelo de regressão apropriado para tal situação. A variável dependente representa o tempo decorrido até a recorrência da obesidade. As variáveis independentes podem ser as mesmas que foram usadas no exemplo da regressão logística e a equação de regressão será:

$$h(t) = h_0(t)e^{\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots\ldots\ldots\ldots + \beta_k X_k}$$

onde

h(t) = Risco do evento, tendo sobrevivido até o tempo t sem o evento.

$h_0(t)$ = Risco do evento no início.

Observe que não existe β_0 para servir como o intercepto, uma vez que esse é o papel do risco do evento no início $h_0(t)$.

A única complicação desse modelo é que os dados censurados devem ser levados em consideração (Quadro 4.8).

O coeficiente é interpretado como sendo o risco relativo de obesidade no sexo masculino em relação ao sexo feminino, ajustado para as outras variáveis do modelo. O coeficiente e^{β_1}, obtido na análise de dados, é uma estimativa desse risco relativo.

Para a variável independente x_2=idade, medida em anos, o coeficiente será interpretado de uma maneira similar àquela usada para a inclinação da regressão linear, assim sendo

$$e^{\beta_2} = RR_{\text{para cada aumento de um ano na idade}}$$

Quadro 4.8. Censurando os dados

A censura é usada para lidar com o tempo de acompanhamento, quando o evento de interesse não ocorreu durante todo o período de acompanhamento. Isso normalmente decorre de desistências do estudo ou outras razões para perdas no acompanhamento, mas pode ser também decorrente do fato de alguns participantes "sobreviverem" a todo o período de acompanhamento do estudo, sem que o desfecho tenha ocorrido. O tempo de acompanhamento de um indivíduo é censurado aos 15 meses, se a pessoa esteve livre do evento por 15 meses e foi perdida pelo acompanhamento do estudo, ou o estudo encerrou naquele ponto.

Esse modelo é usado de maneira similar à regressão logística, com a exceção de que ele fornece uma estimativa da razão de riscos ou risco relativo ao invés da razão de chance. Ou seja, para a variável independente x_1 = sexo, sendo x_1 = 1, para masculino, e x_1 = 0, para feminino, então o coeficiente β_1 é usado na equação:

$$e^{\beta 1} = \text{RR masculino/feminino}$$

A interpretação é similar àquela da razão de chance no exemplo sobre regressão logística.

Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier

As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier são geralmente usadas para apresentar dados de sobrevivência (veja Figura 8.4), mas pode ser usada também para apresentar qualquer dado que meça o tempo decorrido até o evento. Se o evento que está sendo avaliado é morte, então o eixo vertical será usado para apresentar a proporção de indivíduos vivos em certo ponto no tempo, o tempo é apresentado na horizontal. Estas proporções variam de 1 no início e caem até 0, se todos os membros do grupo morrerem durante o acompanhamento. As curvas de Kaplan-Meier são relativamente fáceis de

construir e interpretar. A única complicação é ter que lidar com dado censurado, como já discutido. Kaplan e Meier solucionaram esse problema, razão pela qual essa curva leva seus nomes. A solução deles foi elaborar uma curva de sobrevida onde o tempo de sobrevida foi colocado no eixo horizontal ao invés do tempo. Então, usando o tempo de acompanhamento como referência, eles assumiram que os indivíduos que eram censurados aos 15 meses sobreviveriam até o próximo evento. Ou seja, eles permitiram que os indivíduos sobrevivessem um pouco mais, mas somente o tempo necessário para a próxima pessoa "morrer".

Tamanho da amostra

Um problema frequente nas investigações epidemiológicas é estimar o tamanho da amostra necessário para responder a uma questão específica. O tamanho da amostra deve ser grande o suficiente para o estudo ter um poder estatístico apropriado – capacidade de encontrar uma associação quando esta existe (veja Capítulo 3). O cálculo do tamanho da amostra é baseado em várias características do estudo:

- Prevalência;
- Erro aceitável;
- Diferença a ser detectada.

Existem inúmeras fórmulas e programas de computador que simplificam muito essa tarefa. Duas fórmulas relativamente simples e úteis são:

- teste-t para duas amostras
- teste que compara duas proporções

Teste-t para duas amostras

A fórmula para o teste-t para duas amostras, com α=0,05 é:

$$N = \eta_1 + \eta_2 = \frac{4(\sigma^2)(Z_{0,975} + Z_{1-\beta})^2}{(d = \mu_1 - \mu_2)}$$

Essa fórmula necessita que sejam especificados a variância σ^2 na população, os valores da distribuição normal para $Z_{0,975}$=1,96, $Z_{1-\beta}$ e d=diferença que se deseja detectar. A expressão $Z_{1-\beta}$ representa o poder estatístico desejado. Geralmente se utiliza um poder de $1 - \beta = 0,80$. Para o exemplo do peso corporal, σ^2=64 kg, é razoável, $Z_{0,975}$=1,96 e $Z_{0,80}$= 0,842, se desejarmos detectar uma diferença de 4 kg entre as duas populações, o número necessário para as duas amostras é:

$$N = \eta_1 + \eta_2 = \frac{4(\sigma^2)(Z_{0,975} + Z_{1-\beta})^2}{(d = \mu_1 - \mu_2)} = \frac{4(64)(1,96 + 0,842)^2}{4^2} = 125,62$$

Geralmente, os valores de σ^2 não estão disponíveis. Às vezes, estimativas razoáveis podem ser obtidas a partir de outros estudos, entretanto, é prudente calcular mais de uma estimativa de tamanho de amostra, usando diferentes combinações de valores para σ^2 e da diferença entre os grupos, para várias estimativas de poder estatístico. É importante ter em mente que para valores do poder, $1-\beta$>0,80, o ganho em poder com o aumento do tamanho da amostra é relativamente pequeno.

Teste que compara duas proporções

Para o teste que compara proporções, a situação é similar com a exceção de que a fórmula é para α=0,05:

$$N = \eta_1 + \eta_2 = \frac{4\sigma^2 (Z_{0.975} + Z_{1-\beta})^2 \left[\left(\frac{P_1 + P_2}{2} \right) \left(1 - \frac{P_1 + P_2}{2} \right) \right]}{(d = P_1 - P_2)^2}$$

Observe que as proporções na população P_1 e P_2 devem ser especificadas. Portanto, para detectar uma diferença ente P_1=0,60 e P_2=0,70 com α=0,05, poder de *1- β*=0,80, os cálculos são:

$$N = \eta_1 + \eta_2 = \frac{4(1,96 - 0,842)^2 \left[\left(\frac{0,60 + 0,70}{2} \right) \left(1 - \frac{0,60 + 0,70}{2} \right) \right]}{(d = 0,10)^2} = 714,46$$

Para esta situação, também é prudente obter várias estimativas, variando o poder estatístico e os valores de P_1 e P_2.

Metanálise

A metanálise é a síntese estatística dos dados de diferentes estudos que são similares (comparáveis), levando a uma estimativa dos resultados agrupados, permitindo assim a identificação de tendências (veja Capítulo 5). A Figura 5.8 apresenta um exemplo.

A metanálise difere da maioria dos estudos médicos e epidemiológicos, pois nenhum dado novo é coletado. Ao contrário, resultados de estudos já realizados são combinados. A realização de uma metanálise inclui os seguintes passos:

- Formulação do problema e delineamento do estudo;
- Identificação dos estudos relevantes;
- Exclusão dos estudos pobremente conduzidos ou daqueles com maiores problemas metodológicos;
- Medição, combinação e interpretação dos resultados.

Que estudos serão identificados e se eles serão incluídos ou não na metanálise é um ponto muito importante. Outro passo importante é a medida dos resultados dos estudos em uma única escala. Isso permite que sejam feitas comparações entre os estudos mesmo que eles tenham medido o desfecho de diferentes maneiras. A metanálise é um método científico relativamente novo. Pesquisas sobre as melhores técnicas a serem empregadas ainda estão em crescimento em algumas novas áreas. Ela ainda não é bem aceita, da mesma forma que outras técnicas estatísticas com longa tradição de uso.

O uso da metanálise tem aumentado nos últimos anos tanto na medicina quanto na epidemiologia. Isso decorre de razões éticas, de custo e da necessidade de se ter uma medida global do efeito de uma determinada intervenção em diferentes populações. Isso é particularmente importante na área de ensaios clínicos, onde o tamanho da amostra dos estudos individuais é, geralmente, pequeno para permitir que sejam tiradas conclusões a partir de um único estudo, embora possam ser obtidas conclu-

sões a partir de estudos agregados. Por exemplo, uma metanálise observou que a aspirina tem um efeito significativo tanto na prevenção de um segundo ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral, apesar de que nenhum estudo tenha mostrado isto de maneira convincente. Esses pontos serão discutidos em maiores detalhes no próximo capítulo, sobre causalidade.

Questões para estudo

1. Calcule a média, mediana, variância, desvio padrão e erro padrão para a amostra de n=10 medidas de peso apresentadas neste capítulo.
2. Por que a renda individual é geralmente apresentada como mediana ao invés de renda média?
3. Quais são as principais diferenças entre regressão linear, logística e modelos de regressão para análises de sobrevivência?
4. O que é preferível, um intervalo de confiança largo ou estreito? Por quê?
5. Que informação o título de uma tabela que apresenta dados ou resultados deve conter?
6. Qual é a interpretação do coeficiente b_1=5,0 para a variável independente sexo, com x_i=1, para o sexo masculino, e x_i=0, para o sexo feminino, quando ele é obtido em um modelo de regressão múltipla com y=peso (kg) como variável dependente?
7. Qual é a interpretação do coeficiente b_1=0,5 para a variável independente x=idade (anos), quando ele é obtido em um modelo de regressão múltipla com y=peso (kg) como variável dependente?

Referências

1. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression* 2nd ed. John Wiley & Sons Inc., New York, 2000.
2. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Survival Analyses: Regression Modeling of Time to Event Data*. John Wiley & Sons Inc., New York, 1999.
3. Petitti DB. Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost-Effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine. New York, Oxford Universit Press, 1994.
4. Whitehead A. *Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials*. Chichester, John Wiley & Sons Ltd., 2002.
5. Draper NR, Smith H. Applied Regression Analyses 3rd ed. New York, John Wiley & Sons Inc, 1998.
6. Gilbert EW. Pioneer maps of health and disease in England. *Geog J* 1958;124:172-183.
7. Tufte ER. *The visual display of quantitative information*. Cheshire, Graphics Press, 1983.
8. Gordon B, Mackay R, Rehfuess E. *Inheriting the world: the atlas of children's health and the environment*. Geneva, World Health Organization, 2004.

Capítulo 5

Causalidade em epidemiologia

Mensagens-chave

- O estudo dos fatores causais das doenças e agravos à saúde é fundamental para a epidemiologia;
- Raramente os desfechos em saúde são determinados por uma única causa;
- Os fatores causais podem ser organizados em uma ordem hierárquica, desde o mais proximal até o mais distal fator socioeconômico;
- Os critérios usados para avaliar evidências de causalidade incluem: relação temporal, plausibilidade, consistência, força, relação dose-resposta, reversibilidade e delineamento do estudo.

O principal objetivo da epidemiologia é prevenir doenças e promover saúde. Para que isso seja possível, é necessário conhecer as causas das doenças e agravos à saúde e as maneiras pelas quais podem ser modificados. Este capítulo descreverá a abordagem epidemiológica para a determinação da causalidade.

O conceito de causa

O entendimento das causas das doenças e agravos à saúde é importante não apenas para a prevenção, mas também para o correto diagnóstico e tratamento. O conceito de causa é fonte de muita controvérsia em epidemiologia. O processo pelo qual se faz inferência causal – julgamento ligando possíveis causas e seus desfechos – é o principal tema da filosofia geral da ciência, e o conceito de causa tem diferentes significados em diferentes contextos.

Causa suficiente ou necessária

A causa de uma doença ou agravo à saúde é um evento, condição, característica ou uma combinação desses fatores que desempenham um papel importante no desenvolvimento de um desfecho em saúde. Logicamente, uma causa deve preceder o efeito (desfecho). Uma causa é dita como sendo suficiente quando ela inevitavelmente produz ou inicia um desfecho, e é dita necessária se o desfecho não pode acontecer na sua ausência. Algumas doenças são causadas por características genéticas individuais, enquanto outras causas interagem com fatores genéticos para tornar certos indivíduos mais vulneráveis do que outros. O termo causa ambiental é frequentemente usado para distinguir essas outras causas dos fatores genéticos. Geralmente, existe algum componente genético e ambiental em cada mecanismo causal.

Múltiplos fatores

Uma causa suficiente não é necessariamente um fator único, mas quase sempre compreende diversos componentes (causalidade multifatorial). Geralmente, não é necessário identificar todos os componentes de uma causa suficiente para que sejam implementadas medidas preventivas efetivas, uma vez que a remoção de um componente pode interferir na ação dos demais componentes e assim prevenir a ocorrência da doença ou agravo. Por exemplo, o tabagismo é um componente das causas suficientes que ocasiona o câncer de pulmão. O tabagismo não é suficiente, por si só, para produzir a doença. Algumas pessoas fumam durante 50 anos e não desenvolvem câncer de pulmão. Outros fatores, a maioria desconhecidos, estão envolvidos, e características genéticas podem desempenhar um papel importante. Entretanto, a interrupção do tabagismo reduz de forma significativa o número de casos de câncer de pulmão na população, mesmo que a prevalência dos demais componentes não se modifique (Figura 1.2).

Fração atribuível

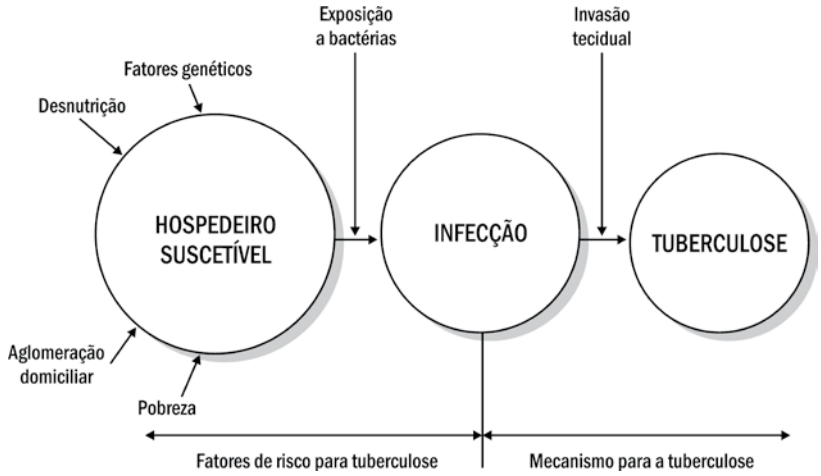
A fração atribuível (ver Capítulo 2) pode ser usada para quantificar o possível impacto preventivo da eliminação de um agente causal específico. Por exemplo, a Tabela 1.2 mostra o que seria esperado se os trabalhadores fumantes expostos ao asbesto nunca tivessem fumado ou sido expostos ao asbesto. Se os trabalhadores nunca tivessem fumado, a mortalidade por câncer de pulmão seria reduzida de 602 por 100 mil para 58 por 100 mil (uma redução de 90%); se eles nunca tivessem sido expostos ao asbesto, mas fumassem, a redução na taxa de mortalidade seria de 602 para 123 por 100 mil (uma redução de 80%). (A questão de estudo 5.3 irá explorar em maiores detalhes esta situação).

Causa suficiente e necessária

Cada causa suficiente tem uma causa necessária como seu componente. Por exemplo, em um estudo sobre um surto de intoxicação alimentar pode ser encontrado que uma salada de galinha e uma sobremesa cremosa foram causas suficientes para diarreia por salmonela. No entanto, a ingestão da bactéria *Salmonella* é uma causa necessária para o desenvolvimento dessa doença. Da mesma forma, existem diferentes componentes para a ocorrência de tuberculose, mas a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é uma causa necessária (Figura 5.1). Um fator causal por si só, frequentemente, não é nem necessário, nem suficiente, como, por exemplo, o tabagismo como um fator de risco para a ocorrência de doença cerebrovascular.

Em epidemiologia, geralmente, a investigação parte de uma doença em busca das suas causas, apesar de também ser possível começar com a causa potencial (por exemplo, poluição do ar) e investigar seus efeitos. A epidemiologia engloba um vasto conjunto de relações. Por exemplo, a classe social está associada a uma gama enorme de problemas de saúde. O baixo nível socioeconômico, medido pela renda, escolaridade, condições de moradia e ocupação torna o indivíduo mais suscetível a uma condição pior de saúde, mais do que a uma condição específica. Um conjunto de causas específicas pode explicar o motivo pelo qual as pessoas de nível socioeconômico mais baixo apresentam piores condições de saúde como, por exemplo, a exposição excessiva a agentes infecciosos devido à aglomeração domiciliar, falta de acesso à água tratada e ao saneamento, alimentação insuficiente e contaminada e piores condições de trabalho. Além disso, o fato de estarem na parte baixa da escala social já indica piores condições de saúde, mesmo quando todos os outros fatores são levados em consideração. Um exemplo da forte relação entre nível socioeconômico e saúde é apresentado na Figura 5.2.

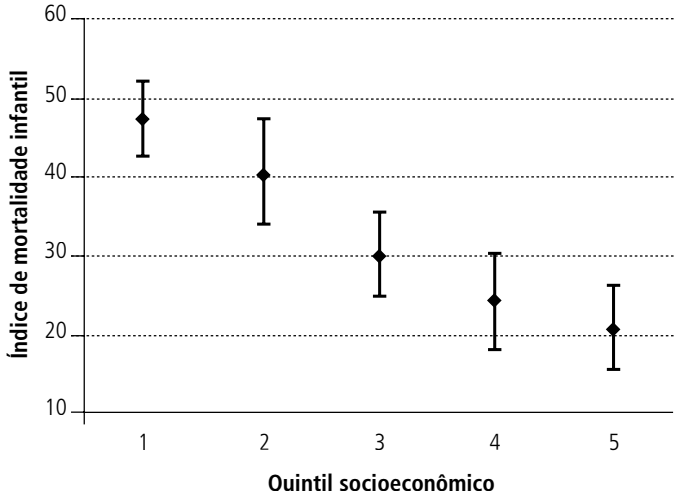
Figura 5.1. Causas da tuberculose



Cadeia causal

Os epidemiologistas têm sido criticados, particularmente pelos cientistas que trabalham com modelos experimentais, por não utilizarem o conceito de causa, no sentido de ser uma condição única para a ocorrência de doença. Tal visão restritiva sobre causalidade, não leva em consideração o fato de que as doenças geralmente têm múltiplos fatores causais. Frequentemente, as estratégias de prevenção precisam ser direcionadas simultaneamente em mais de um fator. Além disso, as causas podem ser conectadas a cadeias causais onde um fator leva a outro até que, eventualmente, o agente patogênico específico torna-se presente no organismo, causando dano. Isto pode, também, ser chamado de hierarquia de causas. Pesquisas de laboratório podem, por exemplo, sugerir que a causa básica da doença coronariana está relacionada a mecanismos celulares envolvidos na proliferação dos tecidos na parede dos vasos.

Figura 5.2. Taxa de mortalidade infantil e nível socioeconômico na República Islâmica do Irã[4]



Pesquisas que investigam o efeito de agentes patogênicos específicos são obviamente importantes, mas o conceito de causalidade precisa ser compreendido em um contexto epidemiológico mais amplo.

Sempre há chance de conseguir grandes progressos na prevenção de doenças intervindo sobre a causa mais remota ou distal. Foi possível prevenir os casos de cólera, décadas antes da identificação do micro-organismo responsável (Figura 5.3). Entretanto, vale lembrar que já em 1854 John Snow pensava que um organismo vivo fosse o responsável pela ocorrência dessa doença (Capítulo 9).

Causas únicas e múltiplas

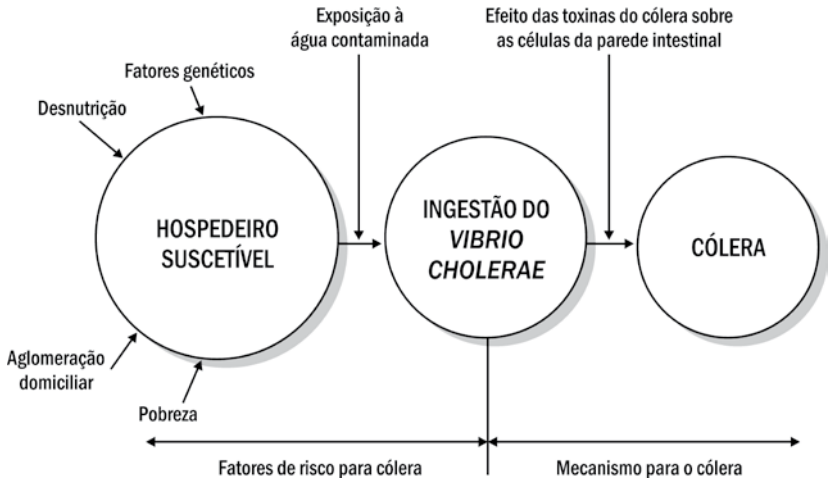
O trabalho de Pasteur sobre os micro-organismos levou à formulação, inicialmente por Henle e posteriormente por Koch, dos seguintes postulados para determinar se um organismo vivo específico causava uma doença em particular:

- O organismo deve estar presente em todos os casos da doença;
- O organismo deve ser capaz de ser isolado e crescer em cultura pura;
- O organismo deve, quando inoculado em um animal suscetível, causar a doença específica;
- O organismo deve, então, ser recuperado do animal e identificado.

O antraz foi a primeira doença a preencher todos esses critérios, os quais, desde então, foram úteis em muitas outras doenças infecciosas e, também, em intoxicações por agentes químicos.

Entretanto, para muitas doenças, tanto transmissíveis como não transmissíveis, os postulados de Koch para determinar causalidade mostram-se inadequados. Muitos agentes causais atuam em conjunto e o organismo causador pode desaparecer após o desenvolvimento da doença, sendo, portanto, impossível a identificação do organismo no indivíduo doente. Os postulados de Koch se aplicam quando a causa específica é um agente infeccioso altamente patogênico, um agente químico ou outro agente específico que não possui um portador saudável, logo, uma situação bastante incomum.

Figura 5.3. Causas da cólera



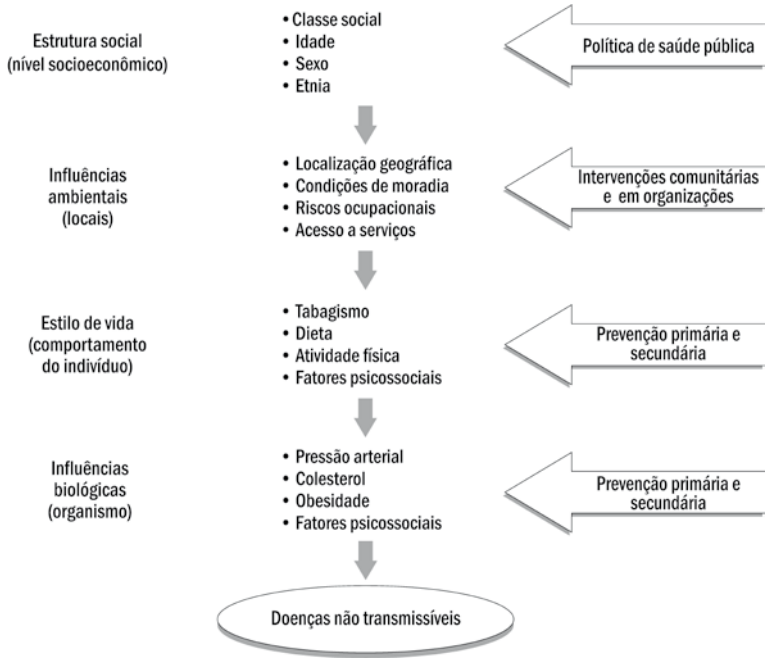
Fatores na causalidade

Quatro tipos de fatores desempenham um papel na ocorrência das doenças. Todos podem ser necessários, mas raramente são suficientes para causar uma doença em particular.

- *Fatores predisponentes*, tais como, idade, sexo ou um traço genético, podem resultar no funcionamento deficiente do sistema imune ou na diminuição do metabolismo de um agente químico tóxico. Doenças prévias podem, também, criar um estado de suscetibilidade a uma doença.
- *Fatores capacitantes ou incapacitantes*, tais como, pobreza, dieta insuficiente, condições inadequadas de moradia e atendimento médico precário, podem favorecer o desenvolvimento de determinadas doenças. Por outro lado, fatores que auxiliam na recuperação de uma doença ou na manutenção da saúde podem ser chamados de fatores capacitantes. Os determinantes sociais e econômicos da saúde são tão importantes quanto os fatores predisponentes para a definição de estratégias preventivas.
- *Fatores precipitantes*, tais como, exposição a um agente específico ou a um agente nocivo, podem estar associados com o aparecimento da doença;
- *Fatores reforçadores*, tais como, exposição repetida, condições ambientais e de trabalho inadequadas, podem precipitar o surgimento de uma doença ou agravar uma condição já existente.

A expressão fator de risco é geralmente usada para descrever fatores que estão associados ao risco de desenvolvimento de uma doença, mas não são suficientes para causá-la. O conceito tem sido útil em muitos programas preventivos. Alguns fatores de risco (por exemplo, tabagismo) estão associados com inúmeras doenças, e algumas doenças (por exemplo, doença coronariana) estão associadas com vários fatores de risco (Figura 5.4).

Figura 5.4. Fatores de risco para as principais doenças não transmissíveis[5]



Estudos epidemiológicos podem tanto avaliar a contribuição relativa de cada fator para a ocorrência da doença, como também, o potencial de redução na incidência da doença, caso o fator de risco seja eliminado. Entretanto, a multicausalidade indica que a soma das frações atribuíveis dos fatores de risco pode ser maior que 100%.

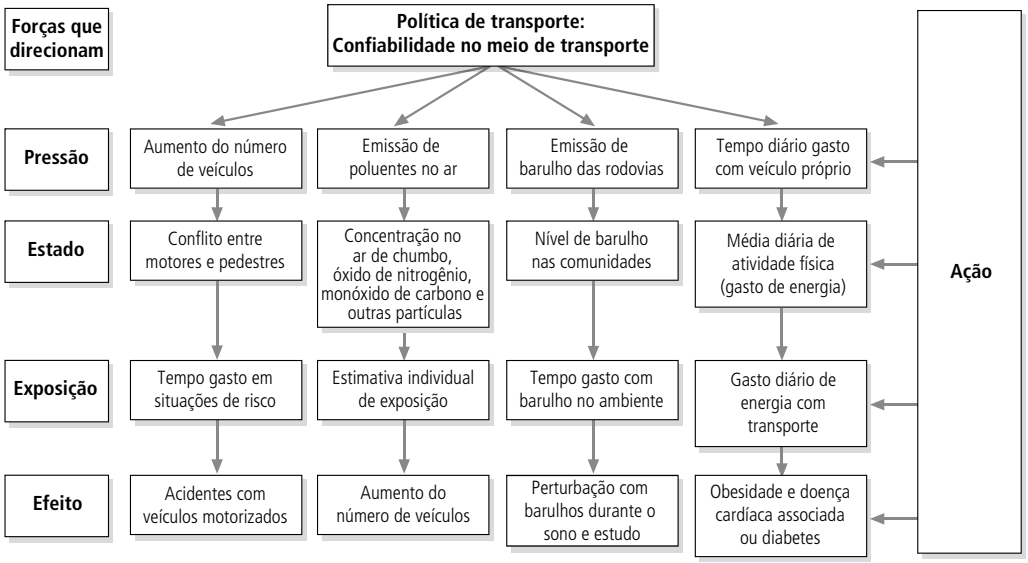
Interação

O efeito da ação de duas ou mais causas juntas é geralmente maior do que aquele que se espera a partir da soma dos efeitos individuais. Esse fenômeno, chamado de interação, é ilustrado pelo maior risco de câncer de pulmão em fumantes que foram expostos à poeira do asbesto (Tabela 1.2). O risco de câncer de pulmão nesse grupo é muito maior do que a simples adição do risco entre fumantes (10 vezes) e entre os indivíduos expostos à poeira do asbesto (5 vezes). O somatório daria um risco 5 vezes maior, mas a interação resultou em um risco 50 vezes maior.

Uma hierarquia de causas

Muitas vezes, as múltiplas causas e fatores de risco podem ser apresentados de uma maneira hierárquica, onde alguns são determinantes (causas) proximais ou imediatos (fatores precipitantes), e outros são determinantes distais ou indiretos (fatores capacitantes). A inalação da fumaça do cigarro é uma causa proximal de câncer de pulmão, enquanto o baixo nível socioeconômico é uma causa distal que está associada ao tabagismo e indiretamente ao câncer de pulmão. Vários modelos têm sido desenvolvidos para facilitar a visualização das relações entre fatores de risco distais e proximais e o eventual efeito sobre a saúde. Um modelo com múltiplos níveis hierárquicos denominado DPSEEA foi usado pela OMS para analisar os diferentes elementos causais, de prevenção e indicadores em relação a fatores de risco ambientais (Figura 5.5).

Figura 5.5. Modelo hierárquico de análise: DPSSEEA[6]



Um esquema similar foi desenvolvido pela OMS na avaliação da Carga Global das Doenças[7]. Nesse modelo de múltiplos efeitos enfatiza-se a relação complexa entre exposições ambientais e desfechos em saúde infantil. O modelo leva em consideração exposições individuais que podem ocasionar diferentes desfechos, enquanto desfechos específicos podem ser atribuídos a inúmeras exposições.

Nos estudos epidemiológicos que tentam avaliar se um ou mais fatores de risco estão associados a um determinado desfecho é importante avaliar até que ponto diferentes fatores de risco se encontram no mesmo ou em diferentes níveis hierárquicos. Se a causa e o seu determinante são medidos em um mesmo nível, isso precisa ser levado em conta na análise estatística. A identificação da ordem hierárquica dos fatores de risco e da relação quantitativa entre estes fatores é uma maneira de descrever os mecanismos de causalidade da doença. Por exemplo, o baixo nível socioeconômico, em muitos países desenvolvidos, está associado com maior prevalência de tabagismo, o qual está associado com pressão arterial elevada, que por sua vez aumenta o risco de acidente vascular isquêmico.

Estabelecendo a causa de uma doença

Inferência causal é o termo usado para o processo que busca determinar se as associações observadas são causais ou não. Existem alguns princípios que são usados para julgar se uma associação é causal. O processo de inferência causal pode ser difícil e controverso. Tem sido apontado que a inferência causal deveria se restringir à avaliação de um efeito ao invés de ser um processo orientado por critérios que buscam avaliar se um efeito está presente ou não.[1,9] Antes de avaliar se uma associação é causal, explicações, tais como, acaso, viés e confusão, devem ser excluídas. O Capítulo 3 já descreveu a forma como esses fatores são avaliados. Os passos a serem seguidos na avaliação da existência de uma associação entre exposição e doença são apresentados na Figura 5.6.

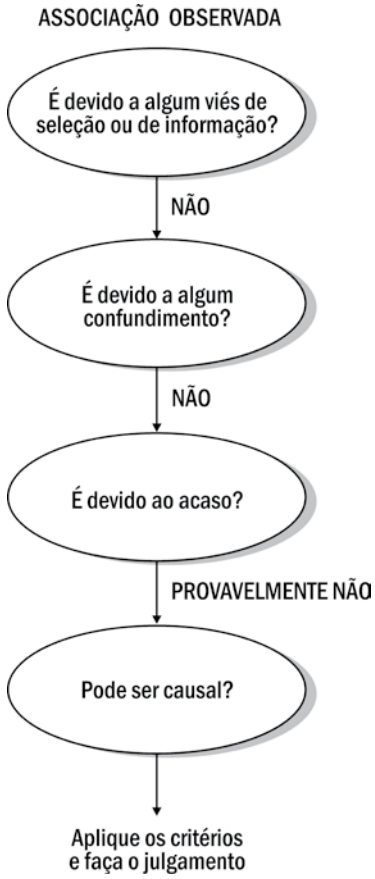
Avaliando a causalidade

O Ministério da Saúde dos Estados Unidos utilizou uma abordagem sistemática para avaliar se o câncer de pulmão era causado pelo uso de cigarro.[10] Essa abordagem foi posteriormente aperfeiçoada por Hill.[11] Ela está baseada em um conjunto de critérios de causalidade, que são listados na sequência, e que deveria ser seguido por epidemiologistas para chegar a uma conclusão sobre os fatores causais de uma doença. A Tabela 5.1 apresenta o conjunto dos critérios.

Relação temporal

A existência de relação temporal é fundamental – a causa deve preceder o efeito. Geralmente, isso é evidente, apesar das dificuldades que podem surgir nos estudos transversais e de casos e controles quando as exposições e os desfechos são avaliados ao mesmo tempo. Nas situações onde a causa é uma exposição com diferentes níveis, é essencial que seja atingido um nível elevado o suficiente para a ocorrência da

Figura 5.6. Avaliando a relação entre uma possível causa e o seu respectivo desfecho



doença. Medidas repetidas da exposição em diferentes períodos e situações podem fortalecer essas evidências.

Tabela 5.1. Avaliando a existência de relação causal

Relação temporal	A causa precede o efeito (doença)? (essencial)
Plausibilidade	A associação é consistente com o conhecimento existente? (mecanismo de ação; evidências de estudos experimentais com animais)
Consistência	Outros estudos encontraram resultados similares?
Força	Qual é a força da associação entre a causa e o efeito (desfecho)? (risco relativo)
Relação dose-resposta	O aumento na exposição está associado a um aumento na ocorrência do desfecho?
Reversibilidade	A retirada da exposição leva a uma redução do risco de doença?
Delineamento do estudo	As evidências estão baseadas em estudos com um delineamento robusto?
Julgamento das evidências	Quantas evidências embasam essa conclusão?

A Figura 3.3 é um exemplo de um conjunto de medidas de uma exposição e do efeito, mostrando as temperaturas diárias (acima de 30 °C) em Paris em um período de duas semanas, em agosto de 2003, e o aumento da mortalidade nesse período. Essa relação entre ondas de calor e aumento da mortalidade em áreas urbanas já havia sido

documentada previamente em outras cidades e se espera que ocorra mais frequentemente em decorrência do aquecimento global.

Plausibilidade

Uma associação é plausível, e, portanto, é mais provável de ser causal se for consistente com o conhecimento sobre o assunto. Por exemplo, experimentos laboratoriais podem demonstrar como a exposição a um determinado fator pode levar a mudanças no desfecho. A plausibilidade biológica é um conceito relativo, e associações que eram aparentemente implausíveis podem, eventualmente, ser identificadas como causais.

A visão predominante sobre a causa do cólera, em 1830, considerava os miasmas como sendo os responsáveis pela ocorrência da doença ao invés do contágio. O contágio não era embasado em evidências até a publicação do trabalho de Snow. Posteriormente, Pasteur e colaboradores, identificaram o agente causador do cólera. Dúvidas a respeito dos efeitos terapêuticos da homeopatia e da acupuntura podem, ao menos em parte, decorrer da ausência de informações sobre um mecanismo biológico plausível. Recentemente, a plausibilidade foi o principal motivo para a conclusão sobre a causalidade da variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) (Quadro 5.1).

Quadro 5.1. BSE e vCJD

A variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) é a forma humana da "doença da vaca louca" ou encefalopatia espongiforme bovina (EEB). Em 1987, ocorreu uma epidemia de EEB no Reino Unido.[13] Ambas as doenças são invariavelmente fatais e as alterações patológicas no cérebro dos seres humanos com vDCJ e no gado com EEB são similares. Essas doenças são um exemplo de encefalopatias espongiformes, causadas por um agente infeccioso conhecido por príon. A epidemia no rebanho foi causada pela ração contaminada por carcaças de outros animais e foi controlada, quando se baniu o uso de proteínas de ruminantes na alimentação do gado. Em 1995, foram observados os primeiros três casos de vDCJ em jovens e, em 2002, 139 casos de vCJD já tinham sido relatados. Apesar das evidências para uma rota oral na transmissão da vDCJ, muitos especialistas concluíram que a epidemia humana estava relacionada à epidemia bovina e era causada pelo mesmo agente infeccioso. Preocupações a respeito da transmissão da doença em seres humanos levaram a mudanças na política de doação de sangue e aumento na utilização de instrumentos cirúrgicos descartáveis.

O estudo sobre as consequên-cias para a saúde da exposição a baixos níveis de chumbo é outro exemplo das dificuldades em se obter evidências epidemiológicas conclusivas, principalmente quando estudos experimentais com animais indicam efeito do chumbo sobre o sistema nervoso central. Um efeito similar em estudo epidemiológico com crianças seria plausível, mas em decorrência de potenciais fatores de confusão e dificuldades na mensuração, inicialmente, os estudos epidemiológicos apresentaram resultados conflitantes. Entretanto, todos os dados disponíveis concluem que mesmo baixas doses de chumbo afetam a saúde infantil (Quadro 5.2).

Quadro 5.2. Exposição ao chumbo em crianças

Nos Estados Unidos, a monitoração regular dos níveis de exposição ao chumbo, em amostras de sangue de centenas de milhares de crianças, tem mostrado que, desde que foi proibida a adição de chumbo aos combustíveis, os níveis médios de chumbo no sangue vêm sendo reduzidos, mas muitas crianças ainda apresentam níveis muito elevados.[15] O nível de chumbo no sangue a partir do qual se considera que há risco de dano para o cérebro de uma criança foi reduzido recentemente de 250 ug/l para 100 ug/l, e algumas pesquisas indicam que ainda existe risco em crianças com baixos níveis de exposição ao chumbo.[16] É provável que medidas mais precisas, ainda que para baixos níveis de exposição, possibilitem identificar algumas crianças afetadas, A maioria das pesquisas sobre esse tema tem sido realizada em países desenvolvidos, mas um aumento na exposição ao chumbo e seus efeitos sobre a saúde têm sido relatados por outros países.[17]

Consistência

A consistência é demonstrada quando vários estudos apresentam o mesmo resultado. Isso é particularmente importante quando uma variedade de delineamentos é utilizada em diferentes localidades, uma vez que a probabilidade de que todos os estudos tenham cometido o mesmo erro é minimizada. Entretanto, a falta de consistência não exclui uma associação causal, pois, em certos estudos, diferentes níveis de exposição e outros fatores podem redu-

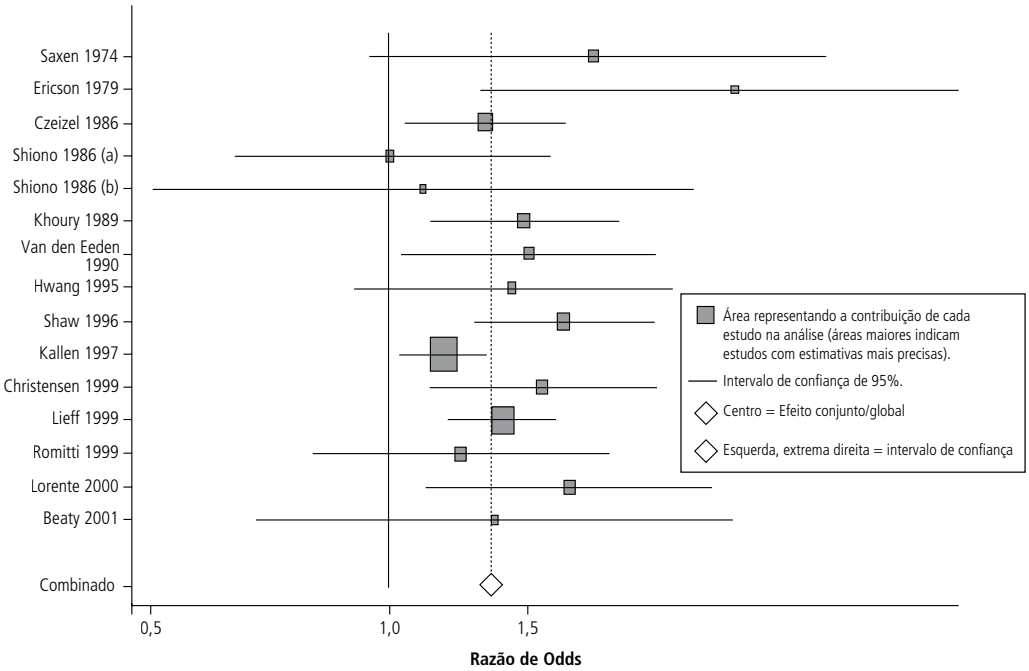
zir o impacto de um fator de risco. Além disso, quando os resultados de vários estudos são comparados, aqueles com melhor delineamento deveriam receber peso maior.

Existem técnicas para a análise conjunta dos resultados de vários estudos que avaliaram a mesma associação, principalmente os ensaios clínicos. Essa técnica é conhecida como metanálise (veja Capítulo 4) e é usada para combinar os resultados de vários estudos, com tamanhos de amostra diferentes, para obter uma estimativa mais acurada do efeito global (Figura 5.7).[18]

A revisão sistemática usa métodos padronizados para selecionar e revisar todos os estudos relevantes sobre um tópico específico com o objetivo de eliminar viéses na análise crítica e síntese. Revisões sistemáticas que fazem parte da Colaboração Cochrane são, às vezes, realizadas em conjunto com uma metanálise.[19] A Figura 5.7 apresenta o resultado de 113 estudos de casos e controles e duas coortes sobre a relação entre fenda palatina em recém-nascidos e tabagismo materno na gestação. Uma razão importante para a aparente inconsistência dos resultados é que os primeiros estudos foram baseados em tamanhos de amostra pequenos. O risco relativo de cada estudo é representado por uma caixa; a linha horizontal representa o intervalo de confiança (95%). Para o dado que agrega todos os estudos, incluindo um grande número de estudos, o intervalo de confiança de 95% é muito estreito. Ao todo, o tabagismo materno parece estar associado com um aumento de 22% no risco de fenda palatina; o intervalo com 95% de confiança mostra que o aumento no risco pode variar entre 10% e 35%.[20]

As metanálises podem ser usadas para agregar os resultados de estudos epidemiológicos com diferentes delineamentos, tais como, estudos de séries temporais sobre poluição atmosférica diária (particulada) e mortalidade (Quadro 5.3).

Figura 5.7. Metanálise do risco relativo de fenda palatina em filhos de mães que fumaram na gestação em relação aos filhos de mães que não fumaram[20]



Força da associação

Uma associação forte entre uma possível causa e o desfecho, medida pelo tamanho do risco relativo, é mais provável de ser causal do que uma associação fraca, a qual poderia ser decorrente de um viés ou de confundimento. Um risco relativo maior do que dois (RR>2,0) pode ser considerado forte. Por exemplo, fumantes têm um risco duas vezes maior de sofrer infarto agudo do miocárdio em comparação com os não fumantes. Vários estudos têm relatado maior risco de câncer de pulmão em fumantes em relação aos não fumantes; neste caso, o risco relativo tem variado entre 4 e 20. Associações dessa magnitude são raras em estudos epidemiológicos.

Quadro 5.3. Poluição atmosférica e mortalidade

Os resultados de inúmeros estudos de séries temporais em diferentes cidades dos Estados Unidos foram combinados; apesar de alguns estudos terem resultados conflitantes, foi observada associação estatisticamente significativa entre a exposição e o desfecho,[21] fortalecendo a impressão de que a poluição com material particulado está causando um aumento na mortalidade, apesar de o mecanismo não ser evidente. A metanálise similar sobre o nível de ozônio e mortalidade também sugeriu uma relação causal, mas as evidências do estudo devem ser interpretadas com cautela, em decorrência de possível «viés de publicação».[22] Os estudos que não encontraram um resultado estatisticamente significativo ou em direção oposta ao esperado não foram publicados.

O fato de uma associação ser fraca não a impede de ser causal: a força de uma associação depende da presença relativa das outras causas possíveis. Por exemplo, associações fracas têm sido examinadas em estudos observacionais sobre dieta e risco de doença coronariana e, apesar de terem sido conduzidos estudos experimentais em populações selecionadas, nenhum resultado conclusivo foi publicado. A despeito da falta de evidências, a dieta é geralmente considerada um dos principais fatores causais da elevada taxa de doença coronariana em muitos países industrializados.

A provável razão para a dificuldade na identificação da dieta como um fator de risco para doença coronariana é que, nas populações, a dieta não é homogênea e a variação individual ao longo do tempo é maior do que entre os indivíduos. Se todas as pessoas têm mais ou menos a mesma dieta, não é possível identificar a dieta como um fator de risco. Consequentemente, evidências ecológicas ganham importância. Esta situação tem sido caracterizada como indivíduos doentes e populações doentes,[23] significando que, em muitos países desenvolvidos, populações inteiras estão sob risco.

Tabela 5.2. Percentagem de indivíduos com perda auditiva devido à exposição ao ruído no local de trabalho

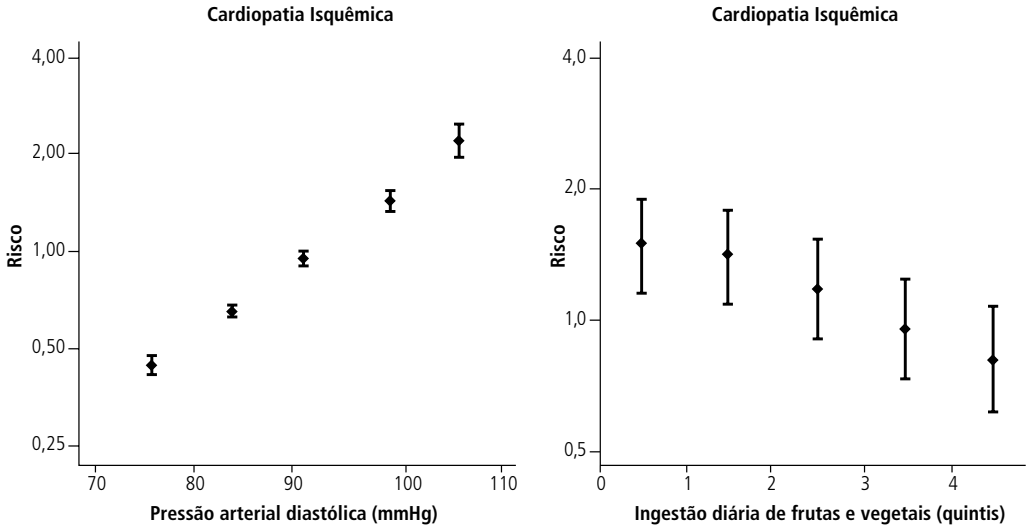
Nível médio de ruído durante as 8 horas (decibéis)	Tempo de exposição (anos)		
	5	10	40
< 80	0	0	0
85	1	3	10
90	4	10	21
95	7	17	29
100	12	29	41
105	18	42	54
110	26	55	62
115	36	71	64

Relação dose-resposta

A relação dose-resposta ocorre quando mudanças no nível de um possível fator de risco estão associadas a mudanças na prevalência ou incidência do efeito. A Tabela 5.2 apresenta a relação dose-resposta entre ruído e perda auditiva: a prevalência de perda auditiva aumenta com o nível de ruído e com o tempo de exposição.

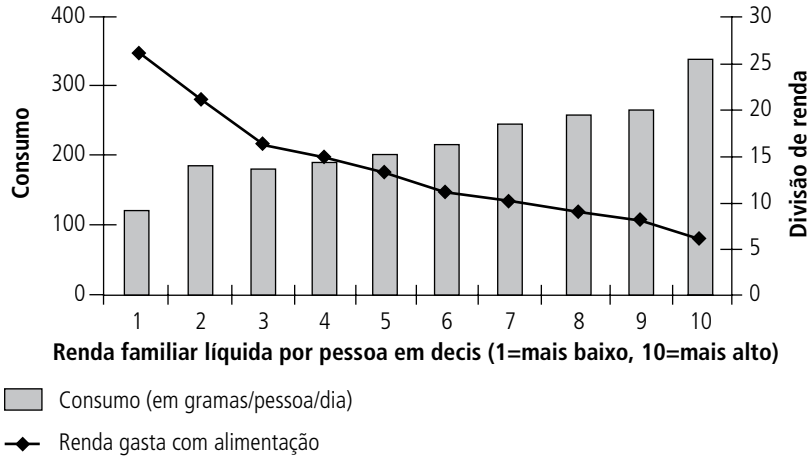
A demonstração de clara relação dose-resposta em estudos não suscetíveis a viéses fornece forte evidência para a existência de uma relação causal entre exposição e doença.

Figura 5.8. Associação entre pressão arterial, consumo de frutas e vegetais e doença cardiovascular[25]



A Figura 5.8 mostra a relação dose-resposta observada para a associação entre consumo de frutas e vegetais e o risco de cardiopatia isquêmica, que é o inverso daquela relatada para pressão arterial. Essa relação dose-resposta é um exemplo de como o nível socioeconômico pode contribuir para desfechos em saúde. Pesquisas realizadas no Reino Unido relataram forte relação entre nível socioeconômico e consumo de frutas e vegetais. A figura 5.9 mostra que o consumo médio de frutas e vegetais aumenta à medida que aumenta o nível socioeconômico. Esta mesma figura mostra também que os indivíduos com nível socioeconômico menor gastam a maior parte da sua renda com alimentação. O custo maior das frutas e vegetais pode ser uma das explicações para seu menor consumo entre indivíduos com nível socioeconômico mais baixo. Essas associações estão contribuindo para o estudo da relação dose-resposta entre renda e mortalidade: quanto menor a renda, maior a mortalidade.

Figura 5.9. Consumo de frutas e vegetais e nível socioeconômico[26]



Reversibilidade

Quando a retirada da possível causa resulta em redução do risco de doença, existe maior probabilidade de que a associação observada seja causal. Por exemplo, o abandono do tabagismo está associado à redução no risco de câncer de pulmão, em comparação com aqueles que continuaram a fumar (veja Figura 8.5). Esse achado aumenta a probabilidade de que o cigarro cause o câncer de pulmão. Às vezes, um fator causal pode levar rapidamente a mudanças irreversíveis que, posteriormente, levarão ao aparecimento da doença, independente da continuidade da exposição. Portanto, a reversibilidade não pode ser considerada uma condição necessária para a causalidade.

Delineamento do estudo

A capacidade de um estudo demonstrar a causalidade é um ponto importante a ser levado em consideração. A Tabela 5.3 apresenta os diferentes tipos de estudo com a sua capacidade em demonstrar causalidade. Esses delineamentos foram apresentados no Capítulo 3. A seguir serão discutidos o uso dos diferentes delineamentos no fornecimento de evidências sobre causalidade.

Estudos experimentais

A melhor evidência vem de ensaios clínicos bem delineados. Entretanto, esse tipo de evidência raramente encontra-se disponível e, em geral, relata apenas o efeito de tratamentos e campanhas preventivas. Outros estudos experimentais, tais como, ensaios comunitários, raramente são usados para definir causalidade. Frequentemente, a evidência vem de estudos observacionais; quase todas as evidências sobre as consequências do tabagismo para a saúde vieram de estudos observacionais.

Tabela 5.3. Capacidade de diferentes tipos de delineamentos em demonstrar causalidade

Tipo de estudo	Capacidade de demonstrar causalidade
Ensaio clínico randomizado	Forte
Estudos de coorte	Moderada
Estudos de casos e controles	Moderada
Estudos transversais	Fraca
Estudos ecológicos	Muito fraca

Estudos de coorte e de casos e controles

Estudos de coorte são o segundo melhor delineamento para avaliar causalidade, pois, quando bem conduzidos, a probabilidade de ocorrência de viés é mínima. Como os ensaios clínicos, eles nem sempre estão disponíveis. Apesar de os estudos de casos e controles serem suscetíveis a vários tipos de viéses, o resultado de grandes e bem delineados estudos de casos e controles fornecem boas evidências sobre a natureza causal de uma associação. Muitas vezes, o julgamento sobre causalidade tem de ser feito sem que evidências de outros delineamentos estejam disponíveis.

Estudos transversais

Estudos transversais geralmente são menos capazes de demonstrar causalidade, uma vez que eles não fornecem evidências diretas sobre a sequência temporal dos eventos. Entretanto, a sequência temporal pode ser inferida a partir da forma como os dados sobre a exposição e o desfecho são avaliados. Por exemplo, se é evidente que o desfecho é recente e a exposição às causas potenciais é coletada através de um questionário, questões sobre o passado podem identificar mais claramente quais são as exposições que ocorreram antes do aparecimento do desfecho.

Estudos ecológicos

Estudos ecológicos fornecem as evidências mais fracas sobre causalidade em virtude de serem feitas extrapolações incorretas para os indivíduos a partir de dados regionais ou nacionais. Por outro lado, para certas exposições que normalmente não podem ser medidas individualmente (tais como, poluição do ar, resíduos de pesticidas nos alimentos, fluoretação da água), evidências de estudos ecológicos são muito importantes. Quando a relação causal já foi bem estabelecida, estudos ecológicos bem delineados podem ser muito úteis.[27]

Entretanto, em raras ocasiões, um estudo ecológico fornecerá boas evidências para que a causalidade seja estabelecida. A epidemia por mortes relacionadas à asma é um exemplo. Em 1968, foi proibida a venda de *spray* broncodilatador sem prescrição médica na Inglaterra e País de Gales, isso porque no período entre 1959 e 1966 o aumento na mortalidade em decorrência da asma coincidia com o aumento na venda de broncodilatadores. Depois que se restringiu a disponibilidade desse tipo de *sprays*, a mortalidade caiu. Padrão similar foi observado após restrições ao uso de *sprays* broncodilatadores com fenoterol em 1989 na Nova Zelândia.[28]

Julgando a evidência

Infelizmente, não existe um critério totalmente confiável para determinar se uma associação é causal ou não. A inferência causal deve ser feita com base nas evidências disponíveis: a incerteza sempre existirá. Quando se toma uma decisão, deve-se dar peso adequado a diferentes estudos. Ao se avaliar os diferentes aspectos da causalidade, apresentados, a existência de clara relação temporal é essencial. Uma vez que isso tenha sido estabelecido, os maiores pesos serão dados para plausibilidade biológica, consistência e relação dose-resposta. A possibilidade de que uma associação seja causal, aumenta quando diferentes tipos de evidência levam à mesma conclusão.

Evidências de estudos bem delineados são muito importantes, especialmente se eles foram realizados em diferentes localidades. O uso mais importante da informação sobre a causalidade de doenças e agravos está na área da prevenção, que será discutida em maiores detalhes nos próximos capítulos. Quando a cadeia causal é estabelecida com base em dados quantitativos oriundos de estudos epidemiológicos, as decisões sobre prevenção não serão controversas. Em situações onde a causalidade não é bem estabelecida, mas a prevenção do desfecho tem grande impacto sobre a saúde pública, o princípio da precaução poderá ser aplicado para que sejam adotadas medidas preventivas.

Questões para estudo

5.1 O que é inferência causal?

5.2 Qual é o significado de "hierarquia de causas"? Liste os componentes dessa hierarquia para uma determinada doença.

5.3. Use os dados da Tabela 1.2 para calcular as frações atribuíveis da exposição ao tabaco e ao asbesto para a incidência de câncer de pulmão. Se as frações forem somadas, o resultado será maior do que 100%. Explique por que isso é importante para a avaliação de estratégias preventivas. Que outras informações são necessárias para se calcular o risco atribuível na população para cada uma das duas exposições?

5.4. Liste os critérios geralmente utilizados para avaliar a natureza causal de uma associação.

5.5. Uma associação estatisticamente significativa foi observada em um estudo de casos e controles que avaliou a associação entre o uso de uma droga para tratar a asma entre jovens e morte por asma. Que informações adicionais você necessita antes que de recomendar o abandono do uso da droga?

5.6. Durante o surto de uma severa doença neurológica de causa desconhecida, os familiares dos pacientes sugeriram que a causa seria o óleo de cozinha adulterado de uma marca específica. Baseado nos critérios de causalidade apresentados na Tabela 5.1, o que você tentaria demonstrar primeiro? Qual delineamento seria mais apropriado? Em que estágio você interviria, caso o acúmulo de evidências sugerisse que o óleo poderia ser a causa?

5.7. Porque a análise de série temporal de associações em curto prazo entre uma exposição ambiental (tal como temperatura elevada) e mortalidade é considerada um método aceitável para avaliar causalidade?

5.8. O que é uma metanálise e que condições são necessárias para que seja aplicada a um conjunto de estudos?

5.9. Combinando os dados das figuras 5.8 e 5.9 pode-se calcular uma relação de dose-resposta para renda e cardiopatia isquêmica mediada pelo consumo de frutas e vegetais. Assumindo que os quintis superiores e inferiores da Figura 5.8, para consumo de frutas e vegetais, correspondem aos dois decis superiores e inferiores na Figura 5.9, qual seria o risco relativo combinado para cardiopatia isquêmica no quintil superior *versus* o quintil inferior, para o consumo de frutas e vegetais em uma população? Sugira ações de saúde pública que possam reduzir o risco adicional para os grupos de nível socioeconômico menor.

Referências

1. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 2005;95:S144-50.
2. Marmot MG. The importance of psychosocial factors in the workplace to the development of disease. In: Marmot MG, Wilkinson RG, eds. *Social determinants of health*. New York, Oxford University Press. 1999.
3. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lacet* 2005;365:1099-104.
4. Hosseinpoor AR, Mohammed K, Majdzadeh R, Naghavi M, Abolhassani F, Sousa A, et al. Socioeconomic inequality in infant mortality in Iran and across its provinces. *Bull World Health Organ* 2005;83:837-44.
5. Armstrong T, Bonita R. Capacity building for an integrated noncommunicable disease risk factor surveillance system in developing countries. *Ethn Dis* 2003;13:S13-8.
6. Kjellstrom T, van Kerkhoff L, Bammer G, McMichael T. Comparative assessment of transport risks — how it can contribute to health impact assessment of transport policies. *Bull World Health Organ* 2003;81:451-7.
7. *Introduction and methods – Assessing the environmental burden of disease at national and local levels*. Geneva, World Health Organization, 2003. (http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/.
8. Briggs D. *Making a difference: indicators to improve children's environmental health* Geneva, World Health Organization, 2003.

9. Weed DL. Causal criteria and Popperian refutation. In: Rothman JK, ed. *Causal Inference*. Massachusetts, Epidemiology Resources Inc. I988.

10. *Smoking and health: report of the advisory committee to the Surgeon General of the Public Health Service* (PHS Publication No. 1103). Washington, United States Public Health Service, 1964.

11. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.

12. Mcmichael AJ, Campbell-Lendrum DH, Corvalan CF, Ebi KL, Githeko AK, Scheraga JD, et al. *Climate change and human health, risks and responses*. Geneva, World Health Organization, 2003.

13. Smith PG. The epidemics of bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: current status and future prospects. *Bull World Health Organ* 2003;81:123-30.

14. Tong S, Baghurst P, McMichael A, Sawyer M, Mudge J. Low-level exposure to lead and children's intelligence at ages eleven to thirteen years: the Port Pirie cohort study *BMJ* 1996;312:1569-75.

15. Meyer PA, Pivetz T, Dignam TA, Homa DM, Schoonover J, Brody D. Surveillance for elevated blood lead levels among children in the United States, 1997 – 2000. *MMWR* 2003;52:1-ZI.

16. Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, & Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 100 ug/l. *N Engl J Med* 2003;348:1517-26.

17. Wright NJ, Thacher TD, Pfitzner MA, Fischer PR, Pettifor JM. Causes of lead toxicity in a Nigerian city. *Arch Dis Child* 2005;90:262-6.

18. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987;316:450-5.

19. Jadad AR, Cook DJ, Jones A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. JAMA 1998;280:278-80.

20. LittleJ, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004;82:213-8.

21. Samet JM, Dominici F, Curriero FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particle air pollution and mortality in 20 US cities. *N Engl J Med* 2000;343:1742-9.

22. Bell ML, Dominici F, Samet JM. A meta-analysis of time-series studies of ozone and mortality with comparison to the national morbidity, mortality and air pollution study. *Epidemiology* 2005;16:436-45.

23. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32-8.

24. *The World Health Report. Reducing risks, Promoting Healthy Life*. Geneva. World Health Organization, 2002.

25. Department for food, environmental and rural affairs. *National food survey 2000*. London, The Stationery Office, 2001.

26. Robertson A, Tirado C, Lobstein T, Jermini M, Knai C, Jensen JH, et al., eds. *Food and health in Europe: a new basis for action.* WHO Regional Publications. European Series, No 96. Copenhagen, World Health Organization. 2004.

27. Pearce NE. The ecologic fallacy strikes back. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:326-7.

28. Pearce N, Hensley MJ. Beta agonists and asthma deaths. *Epidemiol Rev* 1998;20:173-86.

29. Grandjean P, Bailar J, Gee D, Needleman HL, Ozonoff DM, Richter E, et al. Implications of the precautionary principle in research and policy-making. *Am J Ind Med* 2004;45:382-5.

Capítulo 6

Epidemiologia e prevenção: doenças crônicas não transmissíveis

Mensagens-chave

- As doenças crônicas não transmissíveis são o maior desafio da saúde pública em muitos países.
- As causas das doenças crônicas são geralmente conhecidas e avaliações de custo-benefício das intervenções estão disponíveis.
- Requer-se uma abordagem ampla para a prevenção e controle dessas doenças.
- Ultimamente, a prevenção primária e o controle são as melhores estratégias para a prevenção das modernas epidemias.
- Tendo como alvo indivíduos de alto risco, a prevenção em níveis secundário e terciário é, também, uma forma de reduzir a carga de doença crônica.

A extensão da prevenção

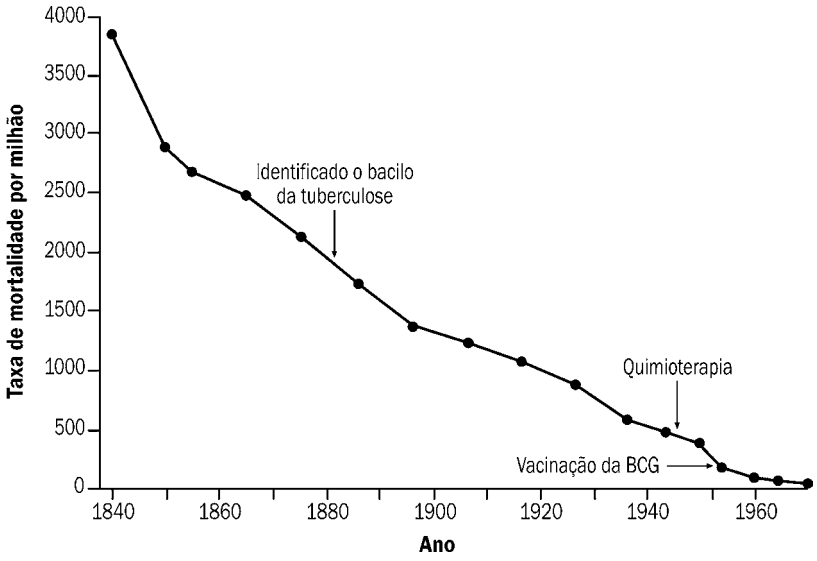
O declínio nas taxas de mortalidade ocorrido no século XIX nos países industrializados deveu-se, principalmente, à redução nas mortes por doenças infecciosas.

A Figura 6.1 mostra as taxas de mortalidade por tuberculose na Inglaterra e País de Gales entre 1840 e 1968, e indica o momento de introdução de medidas específicas de tratamento e prevenção. A maior parte do declínio na mortalidade ocorreu antes dessas intervenções e foi atribuída à melhoria no estado nutricional, nas condições de habitação e saneamento e em outras medidas de saúde ambiental.

Tendências recentes nas taxas de mortalidade

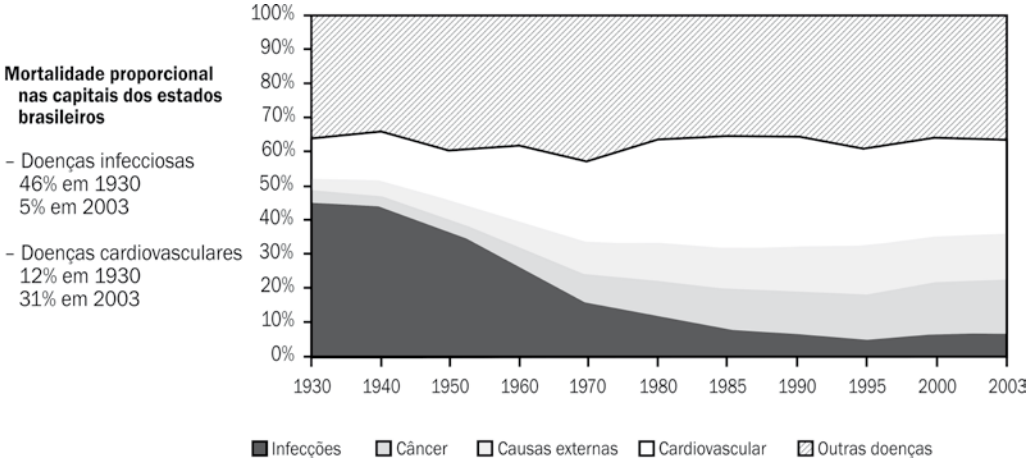
Nas últimas décadas do século XX, o declínio nas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculawres aumentou em países de renda alta. Desde 1970, as taxas de mortalidade por doença cardíaca e acidente vascular cerebral tiveram queda superior a 70% na Austrália, Canadá, Japão, Reino Unido e Estados Unidos. Também ocorreram melhorias nas taxas de mortalidade cardiovascular em países de renda média como a Polônia. Esses ganhos são os resultados de um grande número de medidas direcionadas às populações e aos indivíduos. O potencial para prevenção de doenças crônicas é enorme (Quadro 6.1). Um declínio nas taxas de mortalidade da ordem de 2% por ano durante 10 anos tem potencial para evitar 35 milhões de mortes prematuras.[2]

Figura 6.1. Taxa de mortalidade por tuberculose padronizada por idade na Inglaterra e País de Gales, 1840-1968[1]



A contribuição das condições crônicas e infecciosas para a mortalidade total modificou-se ao longo do último século. Por exemplo, no Brasil, as doenças infecciosas respondiam por 45% de todas as mortes em 1930, mas somente 5% em 2003 (Figura 6.2). Em contraste, a proporção atribuída para as doenças cardiovasculares aumentou de 12% em 1930 para 31% em 2003.

Figura 6.2. Mudanças na contribuição de condições crônicas e infecciosas para a mortalidade total nas capitais dos estados brasileiros, 1930-2005[8]



As taxas de mortalidade, entretanto, são influenciadas, ao longo do tempo, por mudanças na estrutura etária da população, assim como pelo surgimento ou desaparecimento das epidemias. As mudanças nas taxas de mortalidade em países de alta renda têm sido particularmente dramáticas nos grupos etários mais jovens, nos quais

as doenças infecciosas são responsáveis pela maior parte dos óbitos. Os acidentes de trânsito são, no momento, a principal causa de mortalidade na infância em muitos países de alta renda.

Potencial preventivo

Mudanças no padrão de morbimortalidade indicam que as principais causas de doenças são preveníveis. Mesmo a pessoa mais saudável, em algum momento de sua vida, adoecerá visto que o risco de morte para qualquer população ao longo do tempo é de 100%. Entretanto, a maioria das populações é afetada por doenças específicas que podem ser prevenidas. Estudo sobre imigrantes mostraram que eles desenvolvem, frequentemente, o mesmo tipo de doença da população do país para o qual imigraram. Por exemplo, as taxas de câncer gástrico para as pessoas nascidas no Havaí, cujos pais eram japoneses, são mais baixas em relação a pessoas nascidas no Japão. Depois de duas gerações nos EUA, descendentes de japoneses têm a mesma taxa de câncer gástrico que a população geral dos EUA. O fato de levar uma geração ou mais para reduzir as taxas de câncer gástrico sugere a importância de uma exposição, tal como a dieta, no início da vida.

Quadro 6.1. Epidemiologia da doença crônica: as bases da prevenção

A variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) é a forma humana da "doença da vaca louca". As doenças crônicas são as principais causas de morte em quase todos os países sendo responsável por 36 milhões de óbitos a cada ano (ver Figura 7.1). Isto representa 61% de todos os óbitos ocorridos no mundo, e 48% da carga global de doença.[3] Aproximadamente 20% dos óbitos por doenças crônicas não transmissíveis ocorrem em países de renda alta, enquanto 80% ocorrem nos países de renda média e baixa, onde vive a grande maioria da população mundial.

As principais doenças crônicas são:

- doença cardiovascular (DCV), especialmente doença coronariana e acidente vascular cerebral (17,5 milhões de óbitos);
- câncer (7,5 milhões de óbitos);
- doença respiratória crônica (4 milhões de óbitos);
- diabetes (1.1 milhão de óbitos).

Estimativas mostram que, com exceção da África, as doenças crônicas são causas muito mais comuns de óbito do que as doenças transmissíveis em todo o mundo.

Acidentes – respondem por quase 10% de todos os óbitos – ocorrem em todas as regiões e são causados principalmente por acidentes de trânsito de trabalho e homicídios. A carga de acidentes na maioria dos países de renda média e baixa está aumentando.

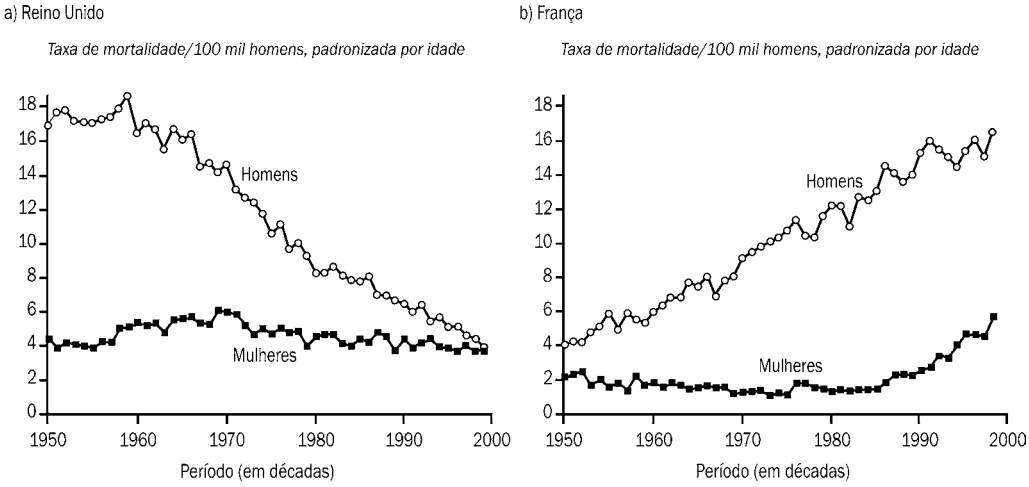
Os problemas de saúde mental são os principais contribuintes para a carga de doença em diversos países, sobretudo para a incidência e a severidade de muitas doenças crônicas, incluindo as cardiovasculares e câncer. *Deficit* visual e cegueira, surdez parcial ou total, doença oral decorrente de distúrbios genéticos são outras condições crônicas responsáveis por uma parcela importante da carga total de doenças.

Sem maiores investimentos em prevenção, estima-se que, em 2030, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e diabetes serão responsáveis por 4 em cada 10 mortes entre os adultos (35-64 anos) em países de renda média e baixa, comparados com 1 em cada 8 mortes, na mesma faixa etária, nos Estados Unidos e em outros países de renda alta.[4] Projeções indicam que, nos próximos 10 anos, os óbitos devido às doenças crônicas não transmissíveis aumentarão em 17%. Isto significa que, das 64 milhões de pessoas que morrerão em 2015, 41 milhões morrerão em decorrência de doença crônica não transmissível. No entanto, vale mencionar, que é possível a prevenção em larga escala para estas doenças, pois a maior parte de suas causas é conhecida, e são as mesmas em todas as regiões e em todos os grupos populacionais.[5-7] Um pequeno número de fatores de risco modificáveis explica a maioria dos novos casos; as intervenções baseadas em evidência e estimativas de custo-benefício estão disponíveis e são amplamente aplicáveis.

Variações geográficas na ocorrência de doenças dentro e entre países também fornecem importantes indícios para potencial prevenção (Figura 6.3). No Reino Unido, a taxa de câncer de pulmão padronizada por idade entre homens caiu de 18 por 100 mil em 1950 para 4 por 100 mil em 2000. Em contraste, na mesma época na França as taxas de câncer de pulmão entre homens aumentaram. Neste país, o aumento do

tabagismo ocorreu algumas décadas após o aumento no Reino Unido, enquanto a queda iniciou somente após 1990. Da mesma forma, a taxa de câncer de pulmão entre mulheres continua aumentando em todo o mundo, exceto no Reino Unido.[10]

Figura 6.3. Modificações na taxa de mortalidade por câncer de pulmão entre 35 e 44 anos de idade no Reino Unido e na França, 1950 – 1999[9]



Modelo de causalidade

Quadro 6.2. Efeitos da carga de fatores de risco ao longo da vida

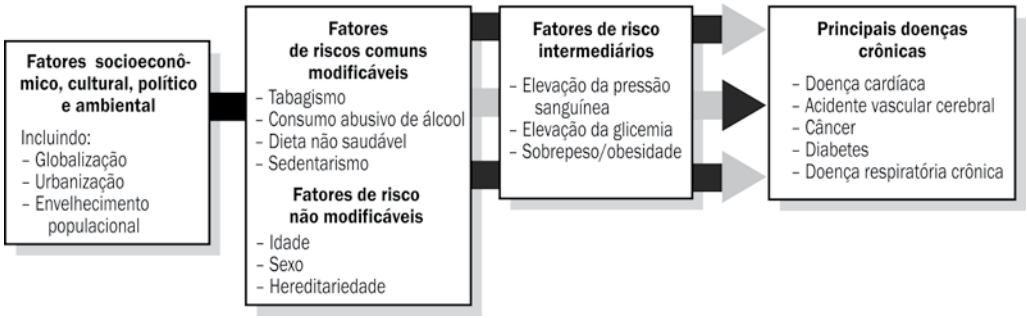
Os epidemiologistas investigaram como a presença (ou ausência) dos principais fatores de risco contribui para a redução nas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares.[11-12] A ausência de fatores de risco conhecidos por volta dos 50 anos de idade está associada ao baixo risco para ocorrência de doença cardiovascular ao longo da vida. Por exemplo, a análise realizada com participantes do estudo de Framingham, que estavam livres de doenças cardiovasculares aos 50 anos de idade, mostrou que a presença de dois ou mais fatores de risco maiores conferia risco de desenvolver doença cardiovascular ao longo da vida de 69% entre homens e de 50% entre mulheres. Em comparação, para os considerados com um perfil de risco ótimo para o desenvolvimento de doença cardiovascular ao longo da vida, o risco de vida foi de apenas 5,2% entre os homens e 8,2% entre as mulheres.[13]

A epidemiologia auxilia na identificação de causas modificáveis das doenças. Cinquenta anos de estudos epidemiológicos sobre doença coronariana permitiram identificar muitas causas desta doença, desde fatores de risco individuais até os mecanismos celulares da parede arterial. Entretanto, grandes diferenças entre populações quanto aos níveis de fatores de risco não são ainda bem entendidos. Para a determinação da causalidade das doenças, a inferência causal necessita levar em conta tanto as características individuais quanto fatores sociais, econômicos, ambientais e políticos, os chamados determinantes distais, que estão fora do alcance do indivíduo (Figura 6.4).

Determinantes sociais em saúde

Os determinantes sociais em saúde são as condições em que as pessoas vivem e trabalham.[14] Atuar sobre esses determinantes é a forma mais justa para melhorar a saúde das pessoas. Receber cuidado médico adequado é essencial, mas há fatores que podem afetar a saúde das pessoas como, por exemplo, nível socioeconômico, condições de moradia, risco ocupacional, que precisam ser abordados a fim de que o bem-estar seja alcançado.[15,16] Condições ambientais e sociais desfavoráveis podem, também, resultar em comportamentos adversos, os quais podem favorecer a atuação dos principais fatores de risco sobre as doenças crônicas não transmissíveis (Figura 6.4).

Figura 6.4. Determinantes subjacentes da saúde e seu impacto sobre as doenças crônicas



Inúmeros profissionais, dentre os quais, enfermeiras da saúde pública, médicos comunitários, psicólogos, economistas, fisioterapeutas, sanitaristas, peritos em poluição ambiental e saúde ocupacional estão envidando esforços visando a prevenção de doenças. Isto porque os limites da medicina curativa tornaram-se mais aparentes, ao mesmo tempo em que os custos do cuidado médico em todos os países aumentaram de forma vertiginosa.

Níveis de prevenção

Os quatro níveis de prevenção, os quais correspondem a diferentes fases no desenvolvimento de uma doença, são: primordial, primário, secundário e terciário.

Cada um desses níveis aponta fatores ou condições que têm um conhecido papel na causalidade das doenças. Em situações onde a evidência de causalidade é incompleta, mas o risco de não prevenir uma ameaça à saúde pública é tido como alto, as ações preventivas podem ser realizadas e, neste caso, são denominadas ações de prevenção por precaução. Isso é bastante comum na área do meio ambiente, onde esse princípio é utilizado com o objetivo de diminuir riscos à saúde pública quer seja no processo ou no produto final.[17]

Todas as formas de prevenção são importantes e complementares. Entretanto, as formas prevenção primordial e primária têm maior impacto sobre a saúde das populações, enquanto os níveis de prevenção secundária e terciária são geralmente focados nas pessoas, visto que estas já possuem os sinais de doença (Tabela 6.1).

Prevenção primordial

Esse nível de prevenção foi identificado graças ao crescente conhecimento sobre a epidemiologia das doenças cardiovasculares. Há evidencias de que a doença coronariana ocorre em larga escala somente se as causas básicas subjacentes estiverem presentes como, por exemplo, dieta rica em gordura animal saturada. Em localidades onde essa causa está ausente – como China e Japão – a doença coronariana é considerada uma causa rara de morbimortalidade, apesar da alta frequência de outros fatores de risco, tais como, tabagismo e hipertensão arterial sistêmica. Entretanto, o câncer de pulmão decorrente do tabagismo e o acidente vascular cerebral, induzido pela hipertensão arterial, são comuns naqueles dois países. Em alguns países cuja renda é intermediária, a ocorrência de doença cardiovascular está cada vez mais frequente entre grupos urbanos com renda média e baixa, isso porque esses indivíduos já adquiriram comportamento de alto risco. Com o maior desenvolvimento socioeconômico, esses fatores estão se difundindo cada

Tabela 6.1. Níveis de Prevenção

Nível	Fase da doença	Objetivo	Ações	População-alvo
Primordial	Determinantes distais: econômicos, sociais e ambientais	Estabelecimento e manutenção de condições que reduzam riscos à saúde	Medidas que inibam o efeito de condições ambientais, econômicas, sociais e comportamentais	População total ou grupos selecionados alcançados através de políticas públicas e de promoção à saúde
Primário	Fatores causais específicos	Redução da incidência de doenças	Proteção da saúde por esforços pessoais e comunitários como, melhoria do estado nutricional, imunizações e eliminação de riscos ambientais	População total, grupos selecionados e indivíduos saudáveis alcançados através de políticas públicas de saúde
Secundário	Estágio precoce da doença	Redução da prevalência da doença através do encurtamento da sua duração	Medidas disponíveis para indivíduos e comunidades para detecção precoce e intervenção imediata visando controlar a ocorrência da doença e minimizar incapacidade, (p. ex., rastreamento)	Indivíduos com alto risco e pacientes, todos alcançados através da medicina preventiva
Terciário	Estágio tardio da doença (tratamento e reabilitação)	Redução do número de casos em estágio tardio e de suas complicações	Medidas que amenizem o impacto da doença de longa duração e da incapacidade; redução do sofrimento e aumento dos anos potenciais de vida útil	Pacientes alcançados através de reabilitação

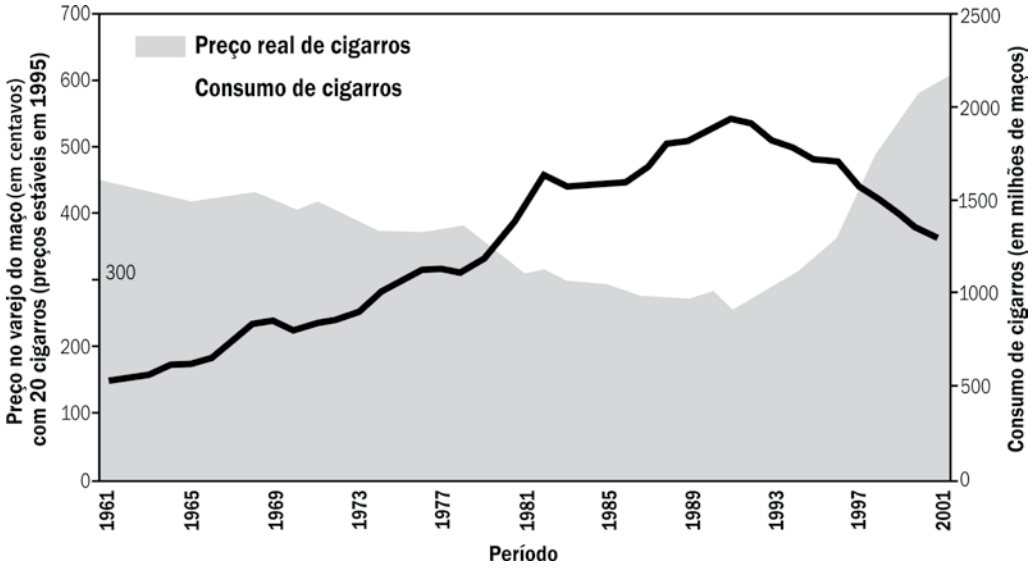
vez mais. O principal objetivo da prevenção primordial (Quadro 6.3) é evitar o surgimento e o estabelecimento de padrão de vida social, econômica e cultural que, sabidamente, contribuem para um elevado risco de doença.

A importância da prevenção primordial é, em geral, reconhecida tardiamente. Todos os países precisam evitar a disseminação de estilo de vida não saudável e de modelos consumistas. A prevenção primordial para doenças crônicas deveria incluir políticas nacionais e programas sobre nutrição, os quais deveriam envolver os setores de agricultura, indústria alimentícia e de importação e exportação de alimentos. Os países precisam, também, promover programas incentivando a realização de atividade física de forma regular. O exemplo do tabagismo indica que um alto nível de engajamento das autoridades é fundamental para que a prevenção primordial seja efetiva. Há evidências suficientes de que o consumo de tabaco pode ser reduzido através de taxações e aumento de impostos sobre esse produto (Figura 6.5). Evidências epidemiológicas sobre os efeitos prejudiciais do uso do tabaco resultaram na elaboração, em fevereiro de 2006, de um modelo visando controlar o consumo de tabaco, posteriormente adotado por todos os países membros da Organização Mundial de Saúde (ver Capítulo 10).

Quadro 6.3. Prevenindo a poluição do ar

A prevenção primordial é necessária para diminuir o efeito global da poluição do ar, tal como o efeito *greenhouse*, a chuva ácida, a depleção da camada de ozônio e o efeito *smog* (efeito da fumaça combinado com neblina – *smoke* + *fog*) sobre a saúde. A quantidade de partículas finas no ar e as concentrações de dióxido sulfúrico nas maiores cidades, em geral, excedem o máximo recomendado pela OMS e pelo Programa Ambiental das Nações Unidas (PANU). Muitas cidades de países pobres, que têm o carvão como principal fonte energética, são particularmente afetadas por esse tipo de poluição. Políticas públicas objetivando prevenir esse tipo de perigo, para proteção da saúde, são necessárias na maioria dos países (ver Capítulo 9). A prevenção primordial inclui o planejamento de cidades buscando separar áreas industriais de residências, a facilitação da troca de transporte coletivo pelo transporte ativo, como caminhada, andar de bicicleta, e estímulo à conservação de energia.

Figura 6.5. Relação inversa entre o preço real de cigarros e o consumo de cigarros na África do Sul entre 1961 e 2001[3]



Prevenção primária

O propósito da prevenção primária é limitar a incidência de doença através do controle das causas específicas e dos fatores de risco. Os esforços da prevenção primária podem ser dirigidos à:

- população total com o objetivo de reduzir o risco médio (estratégias de massa); ou
- pessoas de alto risco como resultado de uma exposição em particular (estratégia destinada a um grupo específico).

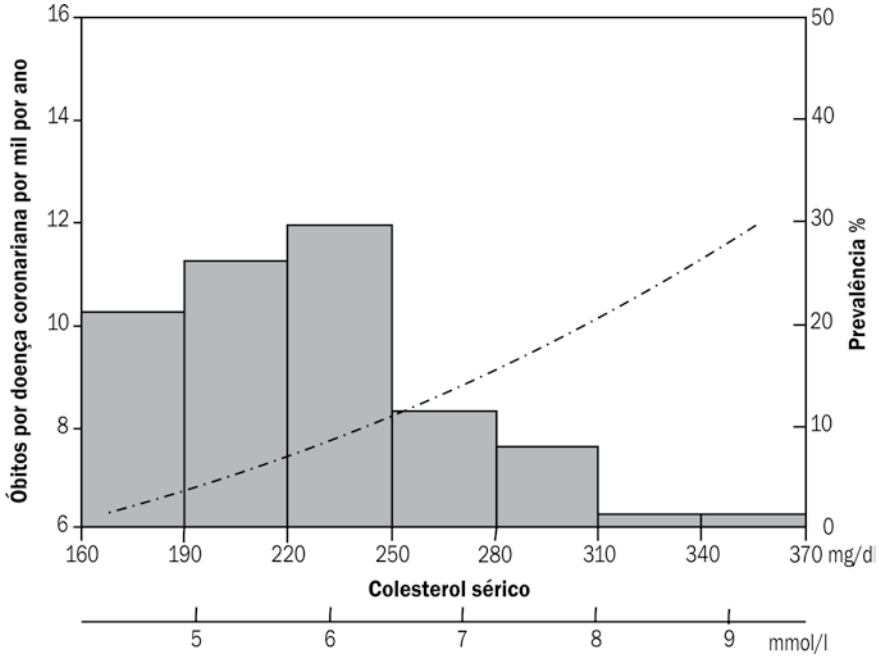
Estratégia Populacional

A abordagem populacional tem por objetivo deslocar a distribuição de toda a população para a esquerda de um eixo x imaginário, ou seja, reduzir a média dos níveis de colesterol (ou pressão sanguínea). A principal vantagem da estratégia populacional é que não há necessidade de identificar um grupo de risco populacional; o objetivo é simplesmente reduzir, mesmo que em pequena quantidade, os níveis de um dado fator de risco na população. Sua principal desvantagem é oferecer benefício pequeno para muitos indivíduos, visto que os riscos absolutos de doença são muito baixos. Por exemplo, a maioria das pessoas utiliza o cinto de segurança para dirigir por toda a vida sem, necessariamente, sofrer algum tipo de acidente. A disseminação do uso de cinto de segurança tem sido benéfica para toda a população, sem que isso resulte em um benefício àqueles que nunca se envolveram em acidente. Esse fenômeno tem sido chamado de prevenção paradoxal.[18]

A alta incidência de doença cardiovascular na maioria dos países industrializados decorre do elevado número de fatores de risco na população que atinge a mesma

como um todo, e não apenas um grupo minoritário. A relação entre colesterol sérico e o risco de doença coronariana (Figura 6.6) mostra que a distribuição do colesterol é um pouco desviada para a direita. Somente uma pequena parcela da população tem nível de colesterol sérico acima de 8 mmol/l, o que implica alto risco para doença co-

Figura 6.6. Relação entre colesterol sérico (histograma) e mortalidade por doença coronariana (linha pontilhada) entre homens com idade entre 55-64 anos[19]



ronariana. A maioria das mortes atribuídas à doença coronariana ocorre entre aqueles com nível médio de colesterol, onde se encontra a maioria da população. Neste caso, a prevenção primária depende de mudanças que levem à redução do risco médio na população, portanto, deslocando a distribuição para um nível mais baixo.

A Figura 6.7 compara a distribuição do colesterol total em três populações com diferentes médias. Há uma pequena sobreposição entre pessoas com altos níveis de colesterol na população A e na população C. Pessoas com colesterol alto na população A seriam consideradas como tendo colesterol baixo na população C.

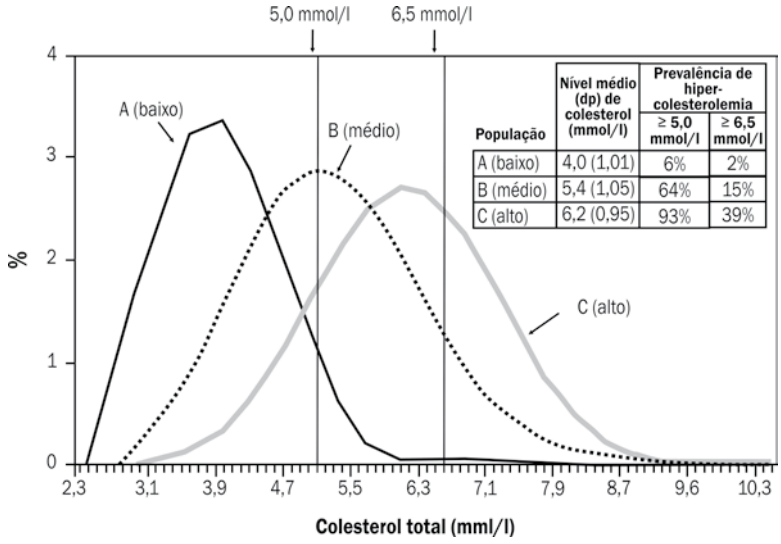
Esses dados são provenientes do projeto MONICA (MONItoração da tendência e dos determinantes das doenças CArdiovasculares) da OMS, que incluiu inquéritos populacionais realizados pelo menos duas vezes em uma década em 38 populações geograficamente definidas em 21 países.[12,20]

A Figura 6.6 mostra também que qualquer ponto de corte para determinar a prevalência é arbitrário e que um pequeno deslocamento na média populacional resulta em grande impacto. Deslocar a distribuição populacional com altos níveis para baixos níveis é o objetivo principal da prevenção primária em saúde. Na Figura 6.7 é possível observar que:

- A população A, com nível médio baixo de colesterol (4,0 mmol/l), também tem uma baixa prevalência de hipercolesterolemia (6%). Isso também ocorreria se o ponto de corte para determinar a prevalência fosse ≥ 5,0 mmol/l;

- A população B, com nível médio de colesterol de 5,4 mmol/l, classificaria cerca de dois terços (64%) dos seus integrantes como tendo nível alto de colesterol se o ponto de corte fosse ≥ 5,0 mmol/l, mas apenas 15% se o ponto de corte fosse 6,2 mmol/l;
- A área abaixo da curva na população C incluiria quase toda a população se o ponto de corte fosse ≥ 5,0 mmol/l.

Figura 6.7. Distribuição do colesterol total (mmol/l) em três populações: A (Baixo), B (Médio), C (Alto)[21]



População	Nível médio (dp) de colesterol (mmol/l)	Prevalência de hipercolesterolemia ≥ 5,0 mmol/l	Prevalência de hipercolesterolemia ≥ 6,5 mmol/l
A (baixo)	4,0 (1,01)	6%	2%
B (médio)	5,4 (1,05)	64%	15%
C (alto)	6,2 (0,95)	93%	39%

Estratégia individual para alto risco (enfoque de risco)

Uma forma alternativa é focar indivíduos que estejam acima de um ponto de corte arbitrário na tentativa de reduzir os seus níveis de colesterol. Essa estratégia, contudo, tem por objetivo proteger pessoas suscetíveis e mais eficiente para pessoas com maiores riscos para uma doença específica. No entanto, essas pessoas podem contribuir muito pouco para a carga total de doença na população. Se pessoas com uma doença já estabelecida forem incluídas nesse grupo de alto risco, a estratégia irá contribuir de forma mais importante para a redução na carga total de doença (Quadro 6.4). A principal desvantagem da estratégia individual para alto risco é a necessidade de um programa de rastreamento para identificar grupos de alto risco, o que é frequentemente caro e difícil de ser realizado. A Tabela 6.2 lista as vantagens e desvantagens das duas estratégias.

Quadro 6.4. Estratégia de alto risco (enfoque de risco): cessação do hábito de fumar

Nos Estados Unidos, a monitorização regular dos programas visando interromper o hábito de fumar propicia um excelente exemplo de estratégia de alto risco, esse é um programa apropriado desde que a maioria dos fumantes deseje abandonar o hábito; neste caso, há motivação tanto por parte do médico quanto do paciente (fumante). Os benefícios da intervenção direcionada a indivíduos de alto risco são muito mais prováveis de superar qualquer efeito adverso, tais como o efeito em curto prazo da retirada da nicotina. Se a estratégia de alto risco for bem-sucedida, haverá benefícios também para os não fumantes em decorrência da redução do fumo passivo. Tais programas são mais prováveis de dar certo quando complementados por estratégias populacionais visando o controle do tabagismo.

A combinação entre estratégia populacional e alto risco é útil em muitas situações. A Tabela 6.3 compara as formas de prevenção para diabetes e obesidade. A estratégia de alto risco alcança melhores resultados quando ocorre sobre indivíduos que apresentam risco total

Tabela 6.2. Vantagens e desvantagens da estratégia de prevenção primária[18,22]

Tipo	Estratégia populacional	Estratégia para indivíduos de alto risco (enfoque de risco)
Vantagens	Radical	Apropriado para indivíduos
	Grande potencial para a população total	Maior motivação dos participantes
	Comportamento apropriado	Maior motivação dos médicos
Desvantagens	Pequeno benefício em nível individual	Dificuldade na identificação de indivíduos com alto risco
	Pouca motivação dos participantes	Efeito temporário
	Pouca motivação dos médicos	Efeito limitado
	Baixa razão risco/benefício	Comportamento apropriado

elevado, mais do que entre aqueles com risco elevado para um único fator. Por exemplo, decisões sobre o tratamento clínico para indivíduos com pressão sanguínea ou colesterol altos necessitam considerar outros fatores tais como idade, sexo, tabagismo ou diabetes.

Tabela 6.3. Formas de prevenção de diabetes e obesidade

Tipo	Estratégia populacional	Alto risco
Descrição	Programa para redução de risco em toda a população (p.ex.: pequena redução na média do índice de massa corporal em toda a comunidade).	Programa para redução de risco entre pessoas com alto risco de desenvolver diabetes (p. ex.: redução de peso, de obeso para pré-obeso).
Técnicas	Mudanças ambientais (legislação, políticas públicas, preços); Modificações no estilo de vida (propaganda social, direitos do consumidor).	Serviços de prevenção clínica (rastreamento, identificação de casos, prática clínica baseada em evidência); modificações no estilo de vida (aconselhamento comportamental, educação do paciente, desenvolvimento de habilidades de autocuidado).
Impacto	Melhoria no comportamento da população em decorrência de medidas que levam à melhor utilização do ambiente em que vivem (p. ex.: destinação de áreas e incentivo à prática de atividades físicas).	Incidência reduzida entre pessoas de alto risco (redução na ocorrência de acidente vascular cerebral entre as pessoas tratadas para hipertensão, ou redução do diabetes entre pessoas com intolerância à glicose, devido à intensa mudança no estilo de vida).
Custo	Pequeno custo por pessoa multiplicado por uma grande população.	Alto custo por pessoa para um número relativamente pequeno de indivíduos.
Observação dos resultados	O impacto do estilo de vida é visto em um curto período (redução da ingestão de gordura seguida de reformulação da composição de produtos alimentícios; redução no consumo de tabaco imediatamente após medidas efetivas na legislação).	O impacto do estilo de vida dentro de 1 ou 2 anos do início do programa de educação intensiva, aconselhamento, suporte e acompanhamento. Em médio prazo, redução na incidência de doença como visto para o diabetes.

Prevenção secundária

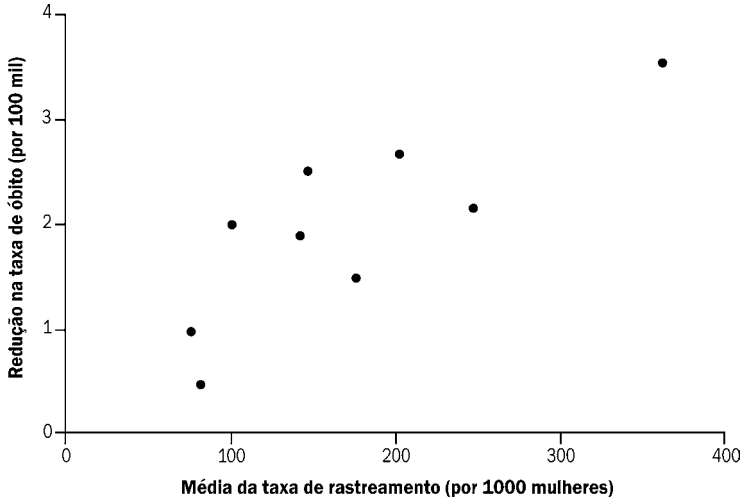
O objetivo da prevenção secundária é reduzir as consequências mais graves da doença através do diagnóstico precoce e do tratamento. Estão incluídas na prevenção secundária medidas individuais e coletivas que permitem diagnóstico precoce e intervenção imediata e efetiva. Esse nível de prevenção é dirigido ao período compreendido entre o início da doença e o momento em que normalmente seria feito o diagnóstico, tendo por objetivo reduzir a prevalência da doença.

A prevenção secundária pode ser aplicada somente a doenças cuja história natural inclua um período inicial, em que possa ser facilmente identificada e tratada, de modo a interromper sua progressão para um estágio mais sério. Para que um programa de pre-

venção secundária seja útil, este deve apresentar pelo menos dois requisitos: (1) o método de detecção da doença deve ser seguro e acurado, preferivelmente em um estágio pré-clínico; (2) existência de um método efetivo de intervenção.

O câncer de colo de útero é um exemplo da importância da prevenção secundária e das dificuldades em reconhecer o valor dos programas de prevenção. A Figura 6.8 mostra a associação entre as taxas de rastreamento e reduções nas taxas de mortalidade por câncer de colo uterino em algumas províncias do Canadá em 1970.[23,24] Os dados foram questionados inicialmente porque as taxas de mortalidade para o câncer cervical já estavam em declínio antes mesmo de o programa de rastreamento ser iniciado. Outros estudos demonstraram o valor dos programas de rastreamento, o que resultou na sua implantação em diversos outros países. Poucos países de média e baixa renda têm infraestrutura suficiente para programas de rastreamento e, por essa razão, a maioria das mulheres desses países não tem acesso a esse tipo de exame como rotina.[25] Com o surgimento de uma vacina efetiva para o papilomavírus humano, o câncer de colo uterino será, provavelmente, um exemplo de doença em que a prevenção primária será predominante.

Figura 6.8. Distribuição do colesterol total (mmol/l) em três populações: A (Baixo), B (Médio), C (Alto)[21]



Outros exemplos de medidas de prevenção secundária que amplamente utilizadas são: testes de visão e audição em crianças em fase escolar, rastreamento para pressão arterial elevada em indivíduos de meia-idade, testes para perda da audição entre operários, e teste cutâneo e radiografia do tórax para o diagnóstico de tuberculose.

Prevenção terciária

O objetivo da prevenção terciária é reduzir a progressão e as complicações de uma doença já sintomática; esse é um aspecto importante da terapêutica e da reabilitação. A prevenção terciária consiste em um conjunto de medidas que têm como finalidade reduzir as lesões e incapacidades, diminuir o sofrimento provocado pela doença, como também promover a adaptação do paciente a doenças incuráveis. Geralmente é difícil separar a prevenção terciária do tratamento, uma vez que o tratamento de doenças crônicas tem como um dos objetivos principais a prevenção de recorrências.

A reabilitação de pacientes com poliomielite, acidente vascular cerebral, acidentados, com cegueira, entre outros, é importante para a inserção social destes. A prevenção terciária pode significar uma grande melhora no bem-estar individual e na renda familiar. Um importante aspecto da prevenção terciária, particularmente em pessoas jovens acometidas por doenças ou acidentes, é restabelecer sua capacidade para o trabalho e consequentemente seu próprio sustento. Se o sistema de previdência social não estiver funcionando adequadamente, mesmo que por um período curto, isso pode resultar em sofrimento para o paciente e sua família. Os estudos epidemiológicos precisam incluir a situação econômica das pessoas doentes como um dos principais determinantes sociais dos desfechos de saúde.

Rastreamento

O teste de rastreamento para doença – ou fatores de risco que predizem doenças – é motivado pelo potencial benefício de prevenção secundária através da detecção precoce e do tratamento.

Definição

Rastreamento é um processo que utiliza testes em larga escala para identificar a presença de doenças em pessoas aparentemente saudáveis. Os testes de rastreamento não são utilizados para estabelecer um diagnóstico, mas para determinar a presença ou ausência de um fator de risco, o que requer acompanhamento individual e tratamento. Como os participantes do teste de rastreamento são pessoas usualmente não doentes, é importante que o teste de rastreamento não tenha a menor possibilidade de causar dano.[26] O rastreamento também pode ser utilizado para identificar alta exposição a determinados fatores de risco. Por exemplo, amostras de sangue de crianças, caso vivam em áreas em que as tintas apresentam alto teor de chumbo, podem ser rastreadas para verificar a presença de chumbo.

Quadro 6.5. Rastreamento em populações específicas (rastreamento em alvo)

Quando o rastreamento é feito em grupos com exposição ocupacional, o critério não é necessariamente tão rigoroso quanto aqueles para a população geral. O efeito sobre a saúde a ser prevenido pode ser menor (como náusea e cefaleia), mas o rastreamento pode ter alta prioridade se o efeito reduz a capacidade de o paciente trabalhar. Muitos efeitos da exposição a riscos ambientais sobre a saúde são gradativos, e a prevenção de efeitos menores pode, também, prevenir efeitos mais sérios. O rastreamento em populações específicas pode ser legalmente requerido – p. ex.: entre mineiros ou em pessoas que trabalham com chumbo e cromo –, e utilizado no acompanhamento de incidentes ambientais, tais como envenenamento por metilmercúrio (Doença de Minamata) no Japão em 1960 (Ver Capítulo 1 e Capítulo 9).

Testes de rastreamento: tipos

Existem diferentes tipos de testes de rastreamento, cada qual com objetivos específicos:

- *rastreamento em massa:* envolve toda população;
- *rastreamento múltiplo ou em multifase*: envolve o uso de vários testes na mesma ocasião;
- *rastreamento em alvo*: rastreamento de grupos que sofrem exposições específicas como, por exemplo, pessoas que trabalham em fundições. Esse tipo é geralmente utilizado em saúde ocupacional e ambiental (Quadro 6.5);
- *procura de caso ou rastreamento oportunístico*: é restrito a pacientes que consultam um médico por algum motivo.

Critérios para rastreamento

A Tabela 6.4 mostra os principais critérios para o estabelecimento de um programa de rastreamento.[27] Esses critérios estão relacionados às características da doença ou

condição, ao seu tratamento e ao teste de rastreamento a ser utilizado. A condição básica para a realização de rastreamento é que a doença em estudo seja grave se não for diagnosticada precocemente como, por exemplo, defeitos inatos do metabolismo como a fenilcetonúria, alguns tipos de cânceres, tais como câncer de colo de útero.

Tabela 6.4. Critérios para o estabelecimento de um programa de rastreamento

Doença	Bem definida
Prevalência	Conhecida
História natural	Longo período entre os primeiros sinais e a evidência da doença; doença grave para a qual há um tratamento efetivo
Escolha do teste	Simples e seguro
Desempenho do teste	Distribuição conhecida dos valores dos testes em indivíduos afetados e não afetados
Custo	Custo-benefício
Facilidades	Disponível e de fácil acesso
Aceitabilidade	Os procedimentos após um teste com resultado positivo são geralmente aceitos pelos que realizaram o rastreamento e por aqueles que foram rastreados
Equidade	Equidade para acesso aos serviços de rastreamento; tratamento disponível efetivo, aceitável e seguro.

Além dos critérios, várias questões necessitam ser resolvidas, antes de se estabelecer um programa de rastreamento.

Custo

O custo de um programa de rastreamento deve ser comparado com o número de casos detectados e as consequências de não se fazer o rastreamento. Geralmente, a prevalência do estágio pré-clínico da doença deve ser alta na população, mas, ocasionalmente, é possível rastrear doenças com baixa prevalência desde que apresentem consequências graves, tais como a fenilcetonúria. Se a fenilcetonúria é identificada nas crianças ao nascimento, elas poderão receber uma dieta adequada que permitirá um desenvolvimento normal. Se essas crianças não receberem a dieta, elas terão retardo mental e necessitarão de cuidados por toda a vida. Apesar da baixa incidência dessa doença metabólica (de 2 a 4 por 100 mil nascimentos), os programas de rastreamento secundário são altamente compensadores.

Período de latência

A doença deve ter um período de latência razoavelmente longo, ou seja, o intervalo entre o momento em que a doença é diagnosticada pelo rastreamento e aquele no qual ela seria normalmente identificada pela presença de sintomas, deve ser longo. A perda de audição induzida pelo barulho tem um longo período de latência; o câncer pancreático tem um curto período, o que significa progressão rápida da doença. Neste caso, mesmo que o tratamento da doença fosse iniciado imediatamente após o diagnóstico obtido pelo rastreamento, é pouco provável que seria mais efetivo do que se fosse iniciado após um diagnóstico convencional.

Viés de duração

O tratamento precoce deve ser mais efetivo na redução da morbidade ou mortalidade do que aquele iniciado após o aparecimento da doença como, por exemplo, no tratamento do câncer cervical *in situ*. Um tratamento não deve apenas ser efetivo, mas tam-

bém seguro e aceitável pelas pessoas que estão assintomáticas. Se o tratamento não for efetivo, o diagnóstico precoce apenas aumenta o tempo o qual o paciente estará consciente sobre a sua doença. Esse efeito é conhecido como viés de duração.

Teste de rastreamento

O teste utilizado no rastreamento deve ser barato, de fácil aplicação, aceitável pela população, preciso e válido. Um teste será preciso se fornecer resultados consistentes; será válido se classificar corretamente as pessoas como tendo ou não a doença, como definido pela sua sensibilidade e especificidade.

- *Sensibilidade* é a proporção de pessoas com a doença que são corretamente identificadas como doentes por um teste de rastreamento;
- *Especificidade* é a proporção de pessoas sem a doença que são corretamente identificadas por um teste de rastreamento.

A maneira de calcular essas medidas, bem como os valores preditivo positivo e preditivo negativo, é apresentada na Tabela 6.5.

Embora se deseje ter um teste altamente sensível e específico, deve-se fazer um balanço entre essas duas medidas (ou propriedades), uma vez que o ponto de corte entre o normal e o anormal é, geralmente, determinado de forma arbitrária. Ao se aumentar a sensibilidade, um número maior de pessoas com a doença será incluído, mas, ao mesmo tempo, o número de falsos positivos aumentará, diminuindo assim a especificidade do teste. Ao se diminuir o rigor de um critério para um teste positivo, aumenta-se a sensibilidade, mas diminui-se a especificidade. Ao se aumentar o rigor, aumenta-se a especificidade, mas diminui-se a sensibilidade. O valor preditivo também deverá ser levado em conta.

Tabela 6.5. Validade de um teste de rastreamento

		Doença		
		Presente	**Ausente**	**Total**
Teste de rastreamento	**Positivo**	*a*	*b*	*a+b*
	Negativo	*c*	*d*	*c+d*
	Total	*a+c*	*b+d*	*a+b+c+d*
	a = número de verdadeiros positivos; *b* = número de verdadeiros negativos; *c* = número de falsos negativos; *d* = número de verdadeiros negativos			
Sensibilidade	= probabilidade de um teste positivo em pessoas com a doença = *a/(a+c)*			
Especificidade	= probabilidade de um teste negativo em pessoas sem a doença = *d/(b+d)*			
Valor preditivo positivo	= probabilidade de uma pessoa ter a doença quando o teste é positivo = *a/(a+b)*			
Valor preditivo negativo	= probabilidade de uma pessoa não ter a doença quando o teste é negativo = *d/(c+d)*			

A decisão sobre os critérios apropriados para um teste de rastreamento depende fundamentalmente das consequências da identificação de um falso positivo ou de um falso negativo. Para certas doenças graves em recém-nascidos, pode ser preferível ter uma alta sensibilidade e aceitar um aumento no custo de um número elevado de falsos positivos (especificidade reduzida). Será necessário um acompanhamento posterior para identificar os verdadeiros positivos e os verdadeiros negativos.

História natural

O estabelecimento de critérios diagnósticos requer, acima de tudo, conhecimento da história natural da doença sob estudo, bem como os custos e os benefícios do tratamento. Devem existir condições adequadas para o correto diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos casos recentemente diagnosticados, o que poderá sobrecarregar os serviços de saúde. Finalmente, os programas de rastreamento devem ser aceitos por todas as pessoas envolvidas, o que inclui administradores, profissionais dos serviços de saúde e as pessoas envolvidas.

Impacto

O valor dos programas de rastreamento é determinado pelos seus efeitos sobre a mortalidade, morbidade e incapacidade. O ideal é que sejam avaliadas as informações a respeito das taxas de doenças em pessoas cuja doença foi identificada através do rastreamento e em pessoas que foram diagnosticadas com base em sintomas. Isso porque, provavelmente, existam diferenças entre pessoas que participam dos programas de rastreamento e as que não participam. Por essa razão, a melhor evidência sobre a efetividade do rastreamento é fornecida pelos ensaios clínicos randomizados controlados (Quadro 6.6).

Quadro 6.6. Rastreamento do câncer de mama: um estudo de caso

Um ensaio clínico controlado randomizado com 60 mil mulheres com idades entre 40 e 64 anos, acompanhadas durante 23 anos, encontrou que a mamografia foi efetiva na redução da mortalidade por câncer de mama (Tabela 6.6). Dez anos após o início do estudo, a mortalidade por câncer de mama foi 29% mais baixa entre as mulheres que haviam sido rastreadas em comparação com as que não haviam sido rastreadas (grupo controle), e 23% mais baixa após 18 anos de seguimento.

A redução relativa na mortalidade por câncer de mama de 23% a 29% causa menos impacto do que quando considerada em termos absolutos (a redução da mortalidade absoluta foi de 0,05% de mulheres rastreadas). Outro ensaio clínico controlado randomizado conduzido na Suécia mostrou benefício de magnitude similar (31%), mas também indicou um benefício de 4 óbitos em 10 mil mulheres rastreadas.

Tabela 6.6. Taxa de mortalidade por câncer de mama no acompanhamento[28]

	Número de mulheres com câncer de mama	Número de óbitos (a partir do início do acompanhamento)		
		5 anos	10 anos	18 anos
Grupo rastreado	307	39	95	126
Grupo controle	310	63	133	163
Diferença (%)		38,1	28,6	22,7

Nesses estudos, a melhora em termos de redução de mortalidade foi perceptível somente entre mulheres acima de 50 anos. Haveria um benefício muito maior em anos de vida se o rastreamento por mamografia retardasse o óbito por câncer de mama entre mulheres jovens, mas, infelizmente, esse não é o caso.[29]

Finalmente, a melhor estratégia preventiva não inclui necessariamente o rastreamento.[30] Quando um importante fator de risco – tal como tabagismo, elevação da

pressão arterial ou inatividade física – pode ser reduzido sem selecionar um grupo de alto risco para ações preventivas, é melhor utilizar os recursos disponíveis, as políticas públicas de saúde e medidas ambientais para estabelecer estratégias de prevenção em massa.

Questões para estudo

6.1 Descreva os quatro níveis de prevenção. Dê exemplos, em cada nível, de ações que seriam apropriadas como parte de um programa amplo visando prevenir a ocorrência de acidente vascular cerebral.

6.2 Qual das duas formas para prevenção primária de diabetes e obesidade mostradas na Tabela 6.3 é preferível?

6.3 Que características deveria ter uma doença para que fosse indicada para um programa de rastreamento?

6.4 Que tipo de estudo epidemiológico deveria ser utilizado para avaliar um programa de rastreamento?

Referências

1. Mckeown T. *The role ofmedicine: dream, mirage ornemesis?* London, Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1976.
2. Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: how many lives can we save? *Lancet* 2005;366:1578-82.
3. *Prevention of chronic diseases: a vital investment*. Geneva, World Health Organization, 2005.
4. Leeder SR, Raymond S. *Race against time*. New York, Columbia University, 2004.
5. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the I NTERHEART study). *Lancet* 2004;364:937-52.
7. *She world health report. reducing risks, promoting healthy life*. Geneva, World Health Organization, 2002.
8. Rouquairol MZ, Almeida Filho N, editors. Epidemiologia e Saúde. Rio de Janeiro, Editora Medís, 1999.
9. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al. Disease control priorities in developing countries, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2006.
10. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun J. *Mortality from smoking in developed countries*, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 2003.
11. Critchley J, Liu J, Zhao D, Wei W, Capewell S. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation* 2004;110:1236-44.

12. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:688-700.

13. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-8.

14. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet* 2005;365:1099-104.

15. Lee JW. Public health is a social issue. *Lancet* 2005;365:1685-6.

16. Bonita R, Irwin A, Beaglehole R. Promoting public health in the twenty-first century: the role of the World Health Organization. In: Kawachi I, Wamala S. eds. *Globalization and health*. Oxford, Oxford University Press, 2006.

17. Martuzzi M, Tickner JA. *The precautionary principle. protecting public heaths the environment and the future of our children*. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 2004.

18. Rose G. Sick individuals and sick populations. Int J Epidemiol 1985;14:32-8.

19. Prevention of coronary heart disease: report of a WHO Expert Committee. *WHO Tech Rep Ser* 1982;678.

20. Tolonen H, Dobson A, Kulathinal S, Sangita A, for the WHO MONICA Project. Assessing the quality of risk factor survey data: lessons from the WHO MONICA Project. *Eur Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:104-14.

21. Tolonen H. *Towards high quality of population health surveys. Standardization and quality control*. Helsinki, National Public Health institute, 2005. (http:// www. ktl. fi/portal/4043)

22. Rose GA. *The strategy of preventive medicine*. Oxford, Oxford University Press, 1992.

23. Boyes DA, Nichols TM, Millner AM, Worth AJ. Recent results from the British Columbia screening program for cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 1977;128:692-3.

24. Miller AB, Lindsay J, Hill GB. Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. *Int J Cancer* 1976;17:602-12.

25. Katz IT, Wright AA. Preventing cervical cancer in the developing world. *N Engl J Med* 2006;354:1110.

26. Wald NJ. Guidance on medical screening. *J Med Screen* 2001;8:56.

27. Cuckle HS, Wald NJ. Tests using single markers. In: Wald NI, Leck I, eds. Antenatal *and neonatal screening*. Oxford, Oxford University Press, 2000:20.

28. Shapiro S. Determining the efficacy of breast cancer screening. *Cancer* 1989;63:1873-80.

29. Wright C, Mueller C. Screening mammography and public health policy: the need for perspective. *Lancet* 1995;346:29-32.

30. Strong K, Wald N, Miller A, Alwan A. Current concepts in screening for noncommunicable disease. *J Med Screen* 2005;12:12-9.

Capítulo 7

Doenças transmissíveis: epidemiologia, vigilância e resposta

Mensagens-chave

- Novas doenças transmissíveis estão surgindo, enquanto outras reaparecendo em decorrência de mudanças sociais e ambientais.
- A atual carga de doenças transmissíveis faz delas uma ameaça contínua para a saúde pública em todos os países.
- Métodos epidemiológicos permitem a vigilância, prevenção e controle de surtos de doenças transmissíveis.
- O Regulamento Sanitário Internacional tem por objetivo facilitar o controle de novas epidemias.

Introdução

Definições

Uma doença transmissível (ou infecciosa) é aquela causada pela transmissão de um agente patogênico específico para um hospedeiro suscetível. Agentes infecciosos podem ser transmitidos para humanos:

- diretamente, de outros humanos ou animais infectados, ou
- indiretamente, através de vetores, partículas aéreas ou outros veículos.

Os vetores são insetos ou animais que carregam o agente infeccioso de pessoa para pessoa. Veículos são objetos ou elementos contaminados (tais como, roupas, talheres, água, leite, alimentos, sangue, plasma, soluções parenterais ou instrumentos cirúrgicos).

Doenças contagiosas sã o aquelas que podem ser transmitidas pelo toque, contato direto entre os seres humanos, sem a necessidade de um vetor ou veículo interveniente. A malária é, portanto, uma doença transmissível, mas não contagiosa, enquanto o sarampo e a sífilis são tanto transmissíveis quanto contagiosas. Alguns agentes patogênicos causam doença não apenas através de infecção, mas também através do efeito tóxico de compostos químicos que produzem. Por exemplo, o *Staphylococcus aureus* é uma bactéria que pode infectar diretamente os seres humanos, mas a intoxicação estafilocóccica é causada pela ingestão de alimentos contaminados com uma toxina que a bactéria produz.

Papel da epidemiologia

A epidemiologia se desenvolveu a partir do estudo dos surtos de doenças transmissíveis e da interação entre agentes, vetores e reservatórios. A descrição das circunstâncias associadas ao aparecimento de epidemias nas populações humanas – guerra, migração, fome e desastres naturais –, tem aumentado a capacidade de controlar a dispersão das doenças transmissíveis através da vigilância, prevenção, quarentena e tratamento.

Quadro 7.1. Carga global das doenças transmissíveis

As doenças transmissíveis são responsáveis por 14,2 milhões de óbitos a cada ano (Figura 7.1). Outros 3,3 milhões de óbitos são atribuídos às condições maternas e perinatais e deficiências nutricionais. Ao todo, elas são responsáveis por 30% dos óbitos em todo o mundo e por 39% da carga global de incapacidade.

Seis causas são responsáveis por cerca de metade das mortes prematuras, principalmente entre crianças e adultos jovens, e correspondem a cerca de 80% dos óbitos por doenças infecciosas:

- Infecção respiratória aguda (3,76 milhões)
- HIV/AIDS (2,8 milhões)
- Doenças diarreicas (1,7 milhão)
- Tuberculose (1,6 milhão)
- Malária (1 milhão)
- Sarampo (0,8 milhão)

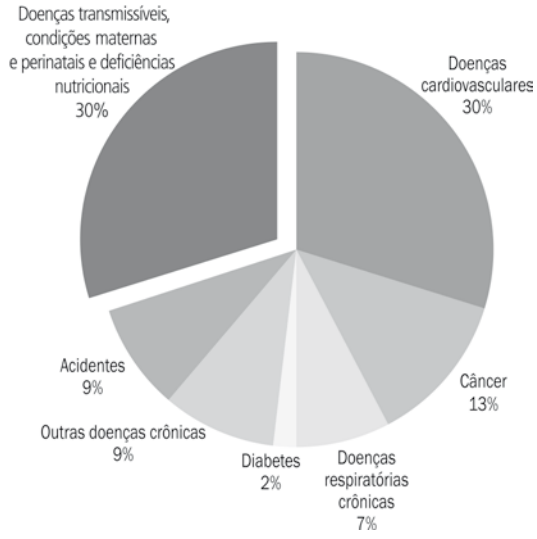
A maioria dessas mortes ocorre em países em desenvolvimento. Projeções da OMS sugerem que – devido à melhor prevenção – o total de mortes decorrente dessas causas cairá cerca de 3% nos próximos 10 anos.

A carga das doenças transmissíveis

O Quadro 7.1 apresenta uma estimativa global da carga resultante das doenças transmissíveis – dominada pelo HIV/AIDS, tuberculose e malária. Doenças emergentes tais como as febres hemorrágicas virais, a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (VCJ) e a Síndrome Respiratória Aguda Severa (SARA), como também doenças que estão reaparecendo, como a difteria, febre amarela, antraz, praga, dengue e influenza, apresentam uma grande e imprevisível carga sobre os sistemas de saúde, particularmente nos países em desenvolvimento.

Ameaça à segurança da humanidade e ao sistema de saúde

Figura 7.1. Projeção mundial das principais causas de óbito em todas as idades, 2005: total de óbitos 58 milhões



As doenças transmissíveis são uma ameaça à saúde dos indivíduos e têm potencial de ameaçar a segurança das populações. Enquanto os países em desenvolvimento continuam a lutar contra as doenças transmissíveis, as mortes por doenças crônicas estão aumentando rapidamente, especialmente nos centros urbanos (ver Capítulo 6). Apesar de os países desenvolvidos terem proporcionalmente menor mortalidade por doenças transmissíveis, eles ainda sofrem com a morbidade elevada por este tipo de doença. Por exemplo, nos países desenvolvidos, as infecções do trato respiratório superior causam mortalidade importante apenas nos grupos etários extremos (crianças e idosos). Entretanto, a morbidade associada é substancial e afeta todos os grupos etários (Figura 7.2).

O uso de métodos epidemiológicos na investigação e controle das doenças transmissíveis ainda é um desafio para os profissionais de saúde. As investigações devem ser feitas rápida e frequentemente com recursos limitados.

As consequências de uma investigação de sucesso são recompensadoras, mas a falha em agir efetivamente pode ser perigosa. Na pandemia de AIDS, 25 anos de estudos epidemiológicos ajudaram a caracterizar o agente, o modo de transmissão e os meios efetivos de prevenção. Entretanto, apesar desse conhecimento, em 2006 a estimativa da prevalência global de HIV foi de 38,6 milhões de casos, com 3 milhões de óbitos a cada ano.

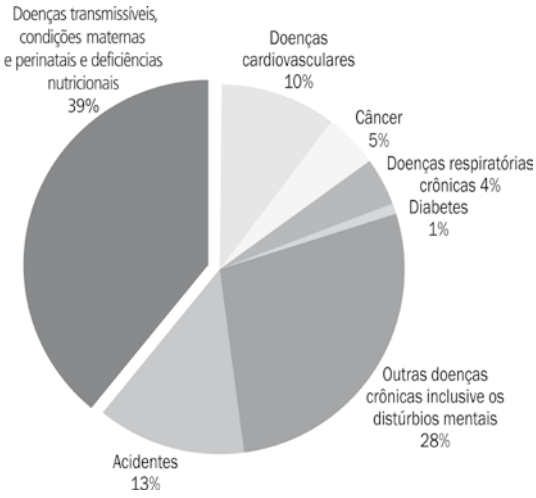
Doenças epidêmicas e endêmicas

Epidemia

Epidemia é definida como a ocorrência em uma região ou comunidade de um número de casos em excesso, em relação ao que normalmente seria esperado. Ao descrever uma epidemia, deve ser especificado o período, a região geográfica e outras particularidades da população em que os casos ocorreram.

O número de casos necessários para definir uma epidemia varia de acordo com o agente, o tamanho, tipo e suscetibilidade da população exposta e o momento e local da ocorrência da doença. A identificação de uma epidemia também depende da frequência usual da doença na região, no mesmo grupo populacional, durante a mesma estação do ano. Um pequeno número de casos de uma doença que não tinha ocorrido previamente na região, pode ser o suficiente para constituir a ocorrência de uma epidemia. Por exemplo, o primeiro relato da síndrome que ficou conhecida como AIDS foi baseado em quatro casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em jovens homossexuais masculinos.[3] Anteriormente, essa doença tinha si-do observada apenas em pacientes com o sistema imunológico comprometido. O rápido desenvolvimento da epidemia de Sarcoma de Kaposi, outra manifestação da AIDS, em Nova York, é apresentada na Figura 7.3. Dois casos ocorreram em 1977 e 1978, enquanto em 1982 houve 88 casos.[3]

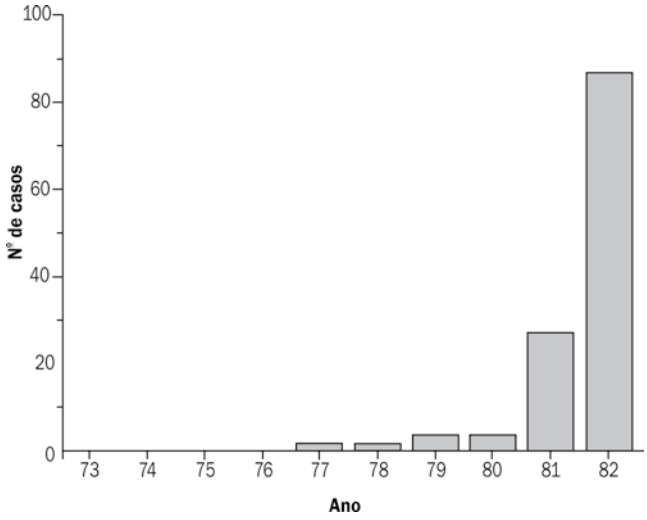
Figura 7.2. Principais causas de incapacidade ajustado para anos de vida de acordo com a Carga (DALYs) Global de Doenças para todas as idades por rupos de renda do Banco mundial, 2006.



A dinâmica de uma epidemia é determinada pelas características do seu agente, seu modo de transmissão e pela suscetibilidade dos seus hospedeiros humanos. Nesse sentido, os três principais grupos de agentes patogênicos atuam de maneira muito diferente. Um pequeno número de bactérias, vírus e parasitas causa a maioria das epidemias, e um conhecimento mais aprofundado da sua biologia tem melhorado as medidas preventivas específicas. Vacinas, o meio mais efetivo de prevenir as doenças infecciosas, têm sido desenvolvidas, ainda que apenas para algumas doenças bacterianas e virais. Se a tentativa de desenvolver uma vacina para a malária for bem-sucedida, esta será a primeira vacina para uma doença parasitária. As vacinas funcionam tanto em nível individual, ao prevenir ou atenuar a doença em um indivíduo exposto ao patógeno, quanto em nível populacional, ao afetar a imunidade herdada (Figura 7.4)

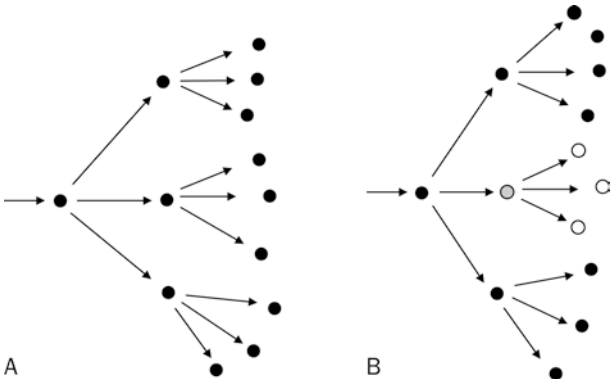
Em uma epidemia por fonte comum, os indivíduos suscetíveis são expostos simultaneamente a uma fonte de infecção. Isso resulta em um rápido aumento no número

Figura 7.3. Sarcoma de Kaposi em Nova York[3]



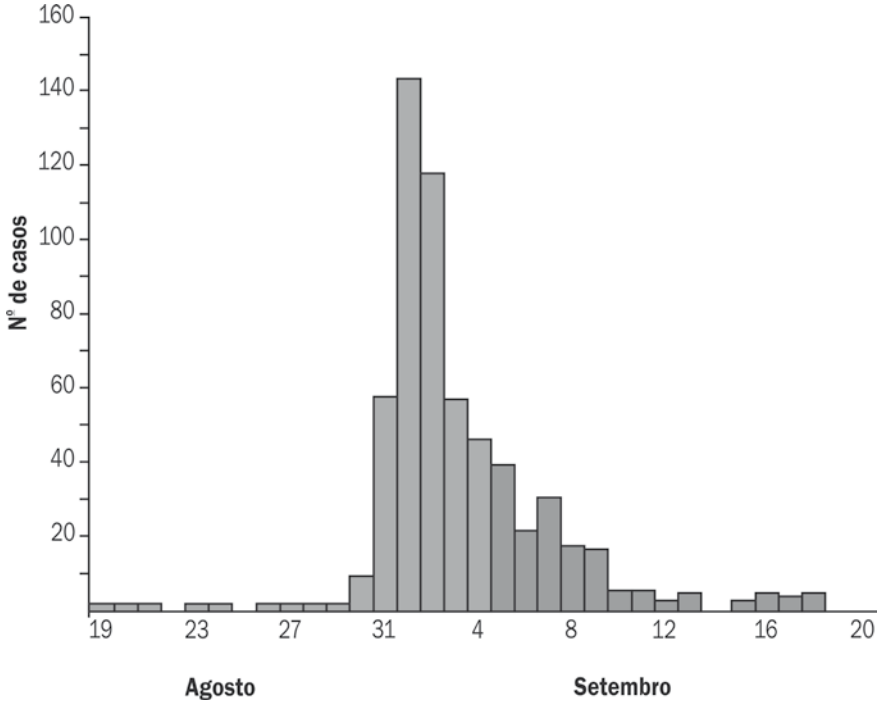
de casos, geralmente em poucas horas. A epidemia de cólera (uma doença bacteriana) descrita no Capítulo 1 é um exemplo de epidemia por fonte comum, onde o controle efetivo (através da remoção do acesso à fonte) foi possível 30 anos antes de o agente infeccioso ter sido identificado (Figura 7.5).

Figura 7.4. Imunidade herdada. Os círculos pretos mostram os indivíduos infectados com uma doença contagiosa, os círculos brancos referem-se aos indivíduos não afetados e o círculo cinza mostra as pessoas que estavam imunes. As setas mostram a direção da transmissão. Em A, todos os indivíduos são suscetíveis e todos foram afetados; em B, apenas um indivíduo estava imune, mas ainda assim quatro ficaram protegidos, apesar de três serem suscetíveis.[5]



Em uma epidemia por contágio ou propagada, a doença é transmitida de uma pessoa para outra e o incremento inicial no número de casos é lento. O número de indivíduos suscetíveis e as potenciais fontes de infecção são os principais fatores que determinam a propagação da epidemia. Por exemplo, a SARA foi inicialmente reconhecida como uma ameaça global em março de 2003. Ela se espalhou para 26 países, afetando homens e mulheres adultos, com um quinto dos casos ocorrendo em trabalhadores da saúde (ver Capítulo 1).

Figura 7.5. Epidemia de cólera em Londres, agosto e setembro de 1854



Doenças Endêmicas

As doenças transmissíveis são chamadas de endêmicas quando em uma área geográfica ou grupo populacional apresenta um padrão de ocorrência relativamente estável com elevada incidência ou prevalência. Doenças endêmicas como a malária estão entre os principais problemas de saúde em países tropicais de baixa renda. Se ocorrerem mudanças nas condições do hospedeiro, do agente ou do ambiente, uma doença endêmica poderá se tornar epidêmica. Por exemplo, na Europa, durante a Primeira Guerra Mundial ocorreu retrocesso no controle da varíola (Tabela 7.1).

Tabela 7.1. Óbitos por varíola em alguns países europeus, 1900–1919.

País	População em 1918 (milhões)	Número de óbitos			
		1900–04	1905–09	1910–14	1915–19
Finlândia	3	295	155	182	1.605
Alemanha	65	165	231	136	1.323
Itália	34	18.590	2.149	8.773	17.453
Rússia	134	218.000	221.000	200.000	535.000[a]

[a] Inclui os casos não fatais.

A epidemia do HIV é um exemplo de doença infecciosa que se tornou endêmica em muitas áreas, enquanto em outras ainda ocorrem epidemias em populações que não tinham sido previamente expostas.[8]

Quadro 7.2. Rede Mundial de Alerta e Resposta a Surtos Epidêmicos

A Rede Mundial de Alerta e Resposta a Surtos Epidêmicos (GOARN, sigla em inglês para Global Outbreak Alert and Response Network) foi criada em resposta à Síndrome Respiratória Aguda Grave, para lidar com doenças epidêmicas e emergentes. O GOARN apresenta uma estrutura de colaboração entre instituições e uma rede que une recursos humanos e técnicos para a rápida identificação, confirmação e resposta a surtos de importância internacional. Essa rede contribui para a segurança da saúde global:

- combatendo a dispersão internacional de surtos;
- assegurando que uma apropriada assistência técnica alcance rapidamente as regiões afetadas; e
- contribuindo para a preparação da resposta às epidemias e ao aumento da capacidade no longo prazo.

Todos os países são obrigados a informar a Organização Mundial da Saúde os casos de doenças potenciais à saúde pública, de acordo com os termos do Regulamento Sanitário Internacional (Quadro 7.3)

No caso da malária e da dengue, onde o mosquito é o vetor, as áreas endêmicas são limitadas pelas condições climáticas. Se uma região é muito fria ou seca, o mosquito não consegue sobreviver ou reproduzir e a doença não se torna endêmica. O aquecimento global está mudando o clima em algumas partes do mundo facilitando o surgimento de áreas endêmicas, o que facilitará a disseminação dessas doenças nessas novas áreas.[9]

Infecções emergentes e reemergentes

Nas últimas décadas do século 20, emergiram ou reemergiram mais de 30% das doenças transmissíveis até então desconhecidas ou que estavam sob controle, isso teve conse-quências devastadoras.[10] Dentre todas, o HIV/AIDS teve o maior impacto. As febres virais hemorrágicas, incluindo: Ebola, Marburg, Crimeia-Congo, febre amarela, febre do oeste do Nilo e dengue. Outras doenças virais problemáticas incluem a poliomielite, a SARA e a influenza A. Também ocorreu uma pequena epidemia da nova variante da doença de Creutzfeldt-Jacob em humanos, após um surto de encefalopatia bovina espongiforme. Entre as doenças bacterianas, antraz, cólera, febre tifoide, praga, doença de Lyme, brucelose e úlcera de Buruli têm sido de difícil controle. Entre as doenças parasitárias, a malária lidera em termos de carga, mas tripanossomíase, leishimaniose e dracunculose também desafiam os esforços de erradicação. Essas ameaças para a saúde da humanidade no século 21 necessitam de uma coordenação internacional para o efetivo controle e resposta (Quadro 7.2).

Quadro 7.3. Regulamento Sanitário Internacional

O Regulamento Sanitário Internacional tem por objetivo maximizar a proteção contra a dispersão internacional de doenças, enquanto procura minimizar a interferência sobre o comércio e as viagens internacionais.[11,12]

O Regulamento Sanitário Internacional foi elaborado em 1969 para o controle de quatro doenças infecciosas: cólera, praga, febre amarela e varíola. A versão revisada de 2005 deste regulamento foi elaborada para o controle de situações de emergência para a saúde pública mundial, independente do patógeno.

O novo regulamento obriga os países a:

- notificar a Organização Mundial da Saúde de todas as situações de emergência para a saúde pública mundial;
- verificar a ocorrência de surtos, quando solicitado pela Organização Mundial da Saúde;
- ter capacidade para detectar rapidamente e responder aos eventos;
- cooperar com a rápida avaliação e assistência aos eventos.

Enquanto algumas doenças emergentes parecem ser genuinamente novas, outras como a febre viral hemorrágica podem ter existido por séculos, apesar de apenas recentemente terem sido reconhecidas em decorrência de mudanças ecológicas ou ambientais que aumentaram o risco de infecções em seres humanos, ou de melhoria na capacidade de detectar tais infecções. Isso é conhecido como viés de aferição e é difícil de ser mensurado. Mudanças no hospedeiro, agente ou condições ambientais são geralmente consideradas como responsáveis por epidemias como as de difteria, sífilis e gonorreia, que aconteceram no início dos anos 1990 nos países do leste europeu recentemente independentes.

As pandemias de influenza surgem quando aparece um novo vírus influenza, que infecta os seres humanos e se espalha rapidamente e de forma eficiente. O vírus que recentemente cau-

sou preocupação foi a variedade H5NI da influenza A (Quadro 7.4), um dos muitos vírus que normalmente infecta as galinhas e pássaros migratórios. Pandemias severas de influenza em 1918, 1957 e 1968 ocasionaram a morte de dezenas de milhões de pessoas; por exemplo, entre 40 e 50 milhões de pessoas morreram na pandemia de 1918. Com base em projeções da pandemia de 1957, poderiam ocorrer entre 1 e 4 milhões de óbitos em seres humanos se as variantes mutantes do vírus H5NI originassem uma forma transmissível da influenza humana.[13]

Cadeia de infecção

As doenças transmissíveis ocorrem como resultado de uma interação entre:

- agente infeccioso
- processo de transmissão
- hospedeiro
- ambiente.

O controle dessas doenças pode envolver mudanças em um ou mais desses componentes, os quais são influenciados pelo ambiente. Essas doenças podem ter um grande número de efeitos, variando de uma infecção silenciosa – com sinal ou sintoma – até doença severa ou morte.

A principal contribuição da epidemiologia nas doenças transmissíveis é esclarecer o processo de infecção a fim de desenvolver, implementar e avaliar medidas de controle. O conhecimento de cada fator em uma cadeia de infecção pode ser necessário antes de que uma intervenção efetiva possa acontecer. Entretanto, isso nem sempre é necessário. Pode ser possível controlar uma doença somente com um limitado conhecimento de sua cadeia específica de infecção. Por exemplo, melhoramentos no suprimento de água em Londres por volta de 1850 preveniram novas epidemias de cólera décadas antes da identificação do agente responsável. Somente o conhecimento também não é suficiente para prevenir epidemias. O cólera permanece como uma importante causa de doença e morte em muitas partes do mundo.

Quadro 7.4. Epidemiologia e influenza aviária

Aviários foram afetados pelo vírus H5NI, altamente patogênico, em 2003 na Ásia e surtos se espalharam para partes da Europa e África. Em 2005, entre 6 e 40 milhões de pássaros foram sacrificados em uma tentativa de conter a transmissão do vírus. As pessoas não são facilmente infectadas; a maioria dos 258 casos confirmados entre humanos em novembro de 2006 tinham uma história de contato direto e prolongado com galinhas contaminadas ou patos domésticos.[14] Entretanto, essa baixa transmissibilidade tem de ser vista em um contexto de elevada letalidade: 50% dos casos confirmados morreram. O período de incubação em humanos é de 2 a 8 dias. O vírus causa febre elevada, levando a pneumonia que não responde a antibióticos. Teoricamente, o vírus tem o potencial de evoluir para uma forma que pode se espalhar facilmente entre as pessoas.[15] A principal estratégia para lidar com uma pandemia potencial para seres humanos é conter os surtos em aves como também em humanos, prevenindo a transmissão do vírus H5NI para novos países e reduzindo as oportunidades de infecções em seres humanos.[13-15]

O agente infeccioso

Um grande número de micro-organismos causa doenças em humanos. Infecção é a entrada e o desenvolvimento ou multiplicação de um agente infeccioso no hospedeiro. Infecção não equivale a doença, pois algumas infecções não produzem doença clínica. As características específicas de cada agente são importantes para determinar a natureza da infecção, que é determinada por fatores tais como:

- P*atogenicidade* do agente: é a capacidade de produzir uma doença; é medida dividindo-se o número de pessoas que desenvolveram a doença clínica pelo número de pessoas expostas à infecção.

- *Virulência*: uma medida de gravidade da doença, pode variar de muito baixa a muito alta. Uma vez que um vírus tenha sido atenuado e seja de baixa virulência, pode ser usado para imunização, como ocorre com o vírus da poliomielite.
- *Dose infectiva*: é a quantidade requerida para causar infecção em um indivíduo suscetível.
- *Reservatório* de um agente: é o seu *habitat* natural e pode incluir humanos, animais e fontes ambientais.
- *Fonte* de infecção: é a pessoa ou objeto de onde o hospedeiro adquire a doença. O conhecimento tanto do reservatório quanto da fonte é necessário para o desenvolvimento de medidas efetivas de controle. Uma importante fonte de infecção pode ser o portador – uma pessoa infectada que não mostra qualquer evidência de doença clínica. A duração do estado de portador varia entre diferentes agentes. Os portadores podem ser assintomáticos durante todo o período de infecção, ou o estado de portador pode ser limitado a uma fase da doença. Os portadores desempenham um importante papel na disseminação global do vírus da imunodeficiência humana em decorrência da transmissão sexual durante os longos períodos assintomáticos.

O processo de transmissão

O segundo elo na cadeia de infecção é a transmissão ou difusão do agente infeccioso para o ambiente ou para outra pessoa. A transmissão pode ser direta ou indireta (Tabela 7.2).

Tabela 7.2. Modos de transmissão de um agente infeccioso

Transmissão direta	Transmissão indireta
Mãos	Veículos (alimentos contaminados, água, toalhas, instrumentos agrícolas, etc.)
Beijo	Vetores (insetos, animais)
Relação sexual	Aérea, longa distância (poeira, gotículas)
Outro contato (por exemplo, durante o parto, procedimentos médicos, injeção de drogas, amamentação)	Parenteral (injeção com seringas contaminadas)
Aérea, curta distância (via gotículas, tosse, espirro)	
Transfusão (sangue)	
Transplacentária	

Transmissão direta

A transmissão direta é a transferência imediata do agente infeccioso de um hospedeiro ou reservatório para uma porta de entrada através da qual a infecção poderá ocorrer. Esta pode ser pelo contato direto através do toque, beijo, relação sexual ou pela disseminação de gotículas ao tossir ou espirrar. A transfusão de sangue e a infecção transplacentária da mãe para o feto são outras importantes formas de transmissão direta.

Transmissão indireta

A transmissão indireta pode ser através de veículo, vetor ou aérea. A transmissão por veículos ocorre através de materiais contaminados tais como alimentos, vestimentas, roupas de cama e utensílios de cozinha. A transmissão por vetor ocorre quando o agente é carregado por um inseto ou animal (o vetor) para um hospedeiro suscetível; o agente pode ou não se multiplicar no vetor. A transmissão aérea de longa distância ocorre quando há disseminação de pequenas gotículas para uma porta de entrada, usualmente o trato respiratório. As partículas de poeira também facilitam a transmissão aérea, por exemplo, através de esporos de fungos.

A distinção entre os tipos de transmissão é importante quando são escolhidos os métodos de controle de doenças. A transmissão direta pode ser interrompida pela prevenção do contato com a fonte, enquanto a transmissão indireta requer abordagens diferentes, tais como, o fornecimento de mosquiteiros, ventilação adequada, armazenamento de alimentos sob refrigeração e fornecimento de agulhas e seringas descartáveis.

O hospedeiro

O hospedeiro é o terceiro elo na cadeia de infecção e é definido como uma pessoa ou animal que proporciona um local adequado para que um agente infeccioso cresça e se multiplique em condições naturais. O ponto de entrada no hospedeiro varia de acordo com o agente e inclui pele, mucosa, e tratos respiratório e gastrointestinal.

A reação do hospedeiro à infecção é extremamente variável, sendo determinada pela sua interação com o agente e o modo de transmissão. A reação varia desde a infecção inaparente (sem sinais e sintomas visíveis) até as formas clínicas severas, com todas as variações possíveis entre esses extremos. O período de incubação – tempo decorrido entre a entrada do agente infeccioso e o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas da doença – varia de poucas horas (intoxicação alimentar por estafilococos) até muitos anos (AIDS).

O grau de resistência do hospedeiro é um importante determinante do desfecho de uma infecção. A resistência é normalmente adquirida através de exposições prévias ou pela imunização contra o agente. A imunização (vacinação) é a proteção dos indivíduos suscetíveis a doenças transmissíveis através da administração de vacinas, que podem ser:

- um agente infeccioso vivo modificado (como no sarampo);
- uma suspensão de organismos mortos (como na coqueluche);
- uma toxina inativada (como no tétano); ou
- um polissacarídeo bacteriano.

Para algumas doenças (tais como, raiva, difteria, varicela-zóster e hepatite B), os anticorpos formados como parte da resposta imune natural aos patógenos podem ser coletados através da doação de sangue e aplicados como uma forma de profilaxia pós-exposição em pessoas que não tenham sido adequadamente imunizadas. Isso é chamado de imunização passiva e é feito em uma escala menor do que a imunização ativa em virtude dos seus riscos, indicações e custo. A transmissão passiva de anticorpos através da placenta pode também proteger o feto contra infecções.

Ambiente

O ambiente desempenha um papel importante no desenvolvimento das doenças transmissíveis. Condições sanitárias, temperatura, poluição aérea e qualidade da água estão entre os fatores que podem influenciar os estágios na cadeia de infecção. Além disso, fatores socioeconômicos, tais como, densidade populacional, aglomeração e pobreza, são de grande importância.

Investigação e controle de epidemias

O propósito de investigar uma epidemia de doença transmissível é identificar a causa e a melhor maneira de controlá-la. Isso requer trabalho epidemiológico sistemático e detalhado, envolvendo os seguintes passos, em sequência ou simultaneamente:

- investigação preliminar;
- identificação e notificação dos casos;
- coleta e análise dos dados;
- manejo e controle; e
- divulgação dos resultados e acompanhamento.

Investigação

O estágio inicial da investigação deve verificar o diagnóstico dos casos suspeitos e confirmar que existe uma epidemia. A investigação preliminar também conduz à formulação de hipóteses sobre a fonte e a disseminação da doença, podendo resultar em medidas imediatas de controle. Registros iniciais de uma possível epidemia podem ser baseados em observações feitas por um pequeno número de agentes comunitários de saúde ou em dados coletados pelo sistema rotineiro de notificação de doenças infecciosas existente em muitos países. Às vezes, relatórios de várias comunidades são necessários; o número de casos em uma área pode ser muito pequeno para chamar a atenção sobre uma epidemia.

Identificação dos casos

A investigação da suspeita de epidemia requer que novos casos sejam sistematicamente identificados, o que implica a existência de definição clara do que vem a ser um caso. (veja Capítulo 2) Frequentemente, devem ser coletadas informações detalhadas de pelo menos uma amostra dos casos. Os primeiros casos relatados em uma epidemia são, na maioria das vezes, apenas uma pequena proporção do total. Uma contagem criteriosa de todos os casos é necessária para permitir uma descrição completa da extensão da epidemia. Assim que uma epidemia é confirmada, a prioridade é estabelecer o seu controle. Em epidemias contagiosas graves, é necessário acompanhar os contatos dos pacientes registrados para assegurar a identificação de todos os casos e limitar a disseminação da doença.

Manejo e controle

O manejo de uma epidemia envolve o tratamento dos casos, prevenindo a difusão da doença e a monitoração dos efeitos das medidas de controle. O tratamento é simples, exceto em epidemias de larga escala, especialmente quando ocorrem como resultado de um transtorno ambiental ou social, onde podem ser necessários recursos externos. As ações requeridas pela saúde pública em situações emergenciais causadas por epidemias de várias doenças foram descritas em detalhes.[16]

Medidas de controle podem ser dirigidas contra a fonte e a difusão da infecção através da proteção das pessoas expostas. Normalmente, todas essas medidas são necessárias. Em alguns casos, entretanto, é preciso remover a fonte de infecção, como nos casos dos alimentos contaminados que são retirados do comércio. Um componente essencial

das medidas de controle é informar aos profissionais de saúde e ao público as causas prováveis, o risco de contrair a doença e os passos necessários para controle. Isso é particularmente importante, se as pessoas expostas tiverem que ser protegidas através de imunização, por exemplo, para contenção de um surto de sarampo (Quadro 7.5).

Uma vez que medidas de controle tenham sido implementadas, a vigilância deve continuar para assegurar sua aceitabilidade e efetividade. Isso pode ser relativamente fácil em epidemias de curta duração, mas difícil no caso de epidemias de longa duração. Por exemplo, a epidemia de meningite meningocócica requer programas de imunização em larga escala. Acompanhamento epidemiológico e estudos laboratoriais são geralmente indicados, principalmente para avaliar a relação custo-benefício no longo prazo.

Quadro 7.5. Imunização: Fundamental para a prevenção e controle de doenças infecciosas

A imunização é uma ferramenta poderosa no controle e manejo das doenças infecciosas. Os programas de vacinação sistemática podem ser muito efetivos. Por exemplo, na década de 1980, a maioria dos países da América Latina tinha incorporado a vacinação contra o sarampo nos seus programas de imunização e muitos fizeram campanhas de vacinação com o objetivo de vacinar todas as crianças e interromper a transmissão do sarampo.

Os esforços para manejar e controlar a epidemia de HIV têm tido algum efeito. Desde que os primeiros casos foram identificados, uma abordagem chave na prevenção primária tem sido a promoção do uso de preservativos para evitar a transmissão do HIV. Programas de troca de agulhas para os usuários de drogas injetáveis também têm tido sucesso em limitar a disseminação dos vírus HIV e da hepatite B. Programas de educação que tem por objetivo conscientizar as pessoas de como o HIV é transmitido, e o que pode ser feito para evitar a sua transmissão, constituem uma parte essencial da prevenção primária.

A epidemia do HIV pode ter atingido seu pico em alguns países africanos e na Índia. A incidência (novos casos) de HIV atingiu seu pico no Quênia na primeira metade de 1990.[18] Em virtude do período de latência entre infecção pelo HIV e ocorrência do óbito, a prevalência continuou a aumentar, enquanto a incidência diminuía. Em 1997, a taxa de mortalidade tornou-se similar à taxa de incidência. A prevalência do HIV (taxa de infecções existentes) tem caído no sul da Índia. Essa reversão pode ser parcialmente atribuída às intervenções que tiveram como objetivo reduzir o número de parceiros sexuais e aumentar o uso efetivo de preservativo.

Vigilância e resposta

Definição

A vigilância em saúde é a coleta, análise e interpretação sistemática de dados em saúde para o planejamento, implementação e avaliação das atividades em saúde pública. Os dados obtidos pela vigilância devem ser disseminados, permitindo a implementação de ações efetivas para a prevenção da doença. Os mecanismos de vigilância incluem a notificação compulsória de algumas doenças, registros de doenças específicas (base populacional ou hospitalar), pesquisas populacionais repetidos ou contínuos e a agregação de dados que mostram padrões de consumo e atividade econômica.

Objetivos da vigilância epidemiológica

Os objetivos da vigilância epidemiológica são amplos, indo de sistemas de alerta precoce para uma resposta imediata a doenças transmissíveis, a respostas planejadas aos casos de doenças crônicas, que geralmente têm um longo intervalo entre a exposição e a ocorrência da doença. A maioria dos países tem leis regulando a notificação compulsória de algumas doenças. As doenças que devem ser notificadas frequentemente

Quadro 7.6. Usos da vigilância epidemiológica

A vigilância é uma característica essencial da prática epidemiológica e pode ser usada para:

- identificar casos isolados ou agrupados;
- avaliar o impacto de eventos para a saúde pública e avaliar tendências;
- medir fatores de risco para doenças;
- monitorar a efetividade e avaliar o impacto de medidas de prevenção e controle, estratégias de intervenção e mudanças nas políticas de saúde; e
- planejar e fornecer atenção aos doentes.

Além disso, ao estimar a magnitude de uma epidemia e monitorar a sua tendência, os dados também podem ser usados para:

- aumentar o comprometimento das pessoas;
- mobilizar as comunidades; e
- defender a necessidade de maiores recursos.

incluem as que são preveníveis pela vacinação, tais como, poliomielite, sarampo, tétano e difteria, além de outras doenças transmissíveis, como, por exemplo, tuberculose, hepatite, meningite e lepra. Também pode ser requerida a notificação de óbito materno, acidentes e doenças ocupacionais e ambientais, como, por exemplo, a intoxicação por pesticidas. A notificação compulsória de algumas doenças constitui parte da vigilância. A vigilância epidemiológica tem muitas outras utilidades (Quadro 7.6).

Princípios da vigilância epidemiológica

Um princípio-chave é a inclusão apenas de condições que a vigilância possa efetivamente prevenir. Outro princípio importante é que os sistemas de vigilância reflitam a carga da doença na comunidade. Outros critérios para selecionar uma doença, incluem:

- incidência e prevalência;
- indicadores de severidade (letalidade);
- taxa de mortalidade e mortalidade prematura;
- um indicador de perda de produtividade (dias de incapacidade no leito);
- custos dos cuidados médicos;
- potencial de prevenção;
- potencial para causar epidemia; e
- falta de informações sobre novas doenças.

Fontes de dados

As fontes de dados podem ser gerais ou específicas para uma doença e incluem:

- relatórios de mortalidade e morbidade;
- registros hospitalares;
- diagnósticos laboratoriais;
- relatos de surtos;
- utilização de vacinas;
- registros de ausência ao trabalho em decorrência da doença;
- mudanças na biologia do agente, dos vetores ou dos reservatórios; e
- bancos de sangue.

A vigilância pode coletar dados sobre qualquer elemento da cadeia causal de uma doença – fator de risco comportamental, ações preventivas e custos de um programa ou tratamento. O objetivo de um sistema de vigilância é geralmente restrito à quantidade de recursos humanos e financeiros disponíveis.

Vigilância epidemiológica na prática

A vigilância é baseada em um sistema que relata rotineiramente os casos suspeitos de uma doença identificados no sistema de saúde e acompanhados para validar e confirmar a suspeita diagnóstica. Uma resposta apropriada varia desde medidas locais de investigação até a contenção por uma equipe altamente especializada.

A vigilância requer o escrutínio constante de todos os aspectos relacionados à ocorrência e dispersão de uma doença, geralmente usando métodos que são reconhecidos por serem práticos, uniformes e relativamente rápidos, e não por terem acurácia elevada. A análise de dados de um sistema de vigilância indica se tem havido um aumento signifi-

cativo no número relatado de casos. Em muitos países, infelizmente, os sistemas de vigilância são inadequados, principalmente se eles dependem de notificação voluntária. Uma grande rede, incluindo organizações não governamentais, grupos de discussão eletrônica, ferramentas de busca na internet e redes de treinamento e laboratórios, oferece poderosos mecanismos para a obtenção de informações que podem levar a uma organizada resposta internacional.

O sistema sentinela de informação em saúde, no qual um número limitado de médicos registra em uma lista cuidadosamente escolhida, com tópicos (que podem ser mudados de tempo em tempo) tem sido cada vez mais utilizado para fornecer informações adicionais para a vigilância tanto de doenças transmissíveis como de doenças crônicas. A vigilância de fatores de risco para doenças crônicas é apresentada no Capítulo 2. Uma rede sentinela mantém uma amostra da população sob vigilância, fornecendo registros sistemáticos e padronizados sobre doenças específicas e procedimentos em atenção primária à saúde. O retorno da informação ocorre regularmente e os participantes têm normalmente um contato permanente com os pesquisadores.

Quadro 7.6. A tuberculose e o uso da informação da vigilância epidemiológica

A tuberculose (TB) é uma importante doença transmissível reemergente e os programas de controle da TB possuem muitos dados. A vigilância rotineira é relativamente boa (se comparada a outros problemas de saúde), porque a TB pode ser fatal, principalmente entre adultos, os quais procuram os serviços de saúde que acabam mantendo registros dos pacientes. Além disso, o tratamento é feito normalmente sob supervisão, fazendo com que exista um grande volume de dados sobre seu desfecho. Algumas informações permanecem como dados brutos, enquanto outros dados importantes não são trabalhados no nível central. Em muitos países, os dados da vigilância são suplementados com informações de pesquisas de base populacional, e os dois tipos de dados podem ser usados para reforçar um ao outro.

A análise dos dados de rotina da vigilância pode determinar fatores, tais como:

- número de casos de tuberculose em nível nacional;
- tendência atual na incidência da tuberculose;
- consistência da taxa de detecção de casos;
- variações regionais na incidência de tuberculose.

A vigilância e análise dos dados são necessárias para medir o avanço no alcance das Metas de Desenvolvimento do Milênio (Quadro 7.8).

Análise e interpretação dos dados da vigilância

A vigilância não envolve apenas a coleta de dados, também é importante que ocorra a análise, a disseminação e o uso dos dados para a prevenção e controle. Muitos programas em saúde pública possuem inúmeros dados que não são analisados (Quadro 7.7).

A Tabela 7.3 apresenta a Meta 6 para o Desenvolvimento do Milênio, que é centrada na malária, HIV/AIDS e outras doenças que são consideradas transmissíveis. As doenças não transmissíveis, que são responsáveis por uma importante parcela dos óbitos e incapacidade em muitos países, têm sido omitidas.

Os indicadores, definições operacionais e objetivos globais a serem alcançados para a tuberculose (objetivo 8) são apresentados na Tabela 7.3. Todos necessitam de vigilância epidemiológica detalhada.

Tabela 7.3. Meta 6 para o Desenvolvimento do Milênio: Combate a HIV/AIDS, malária e outras doenças

Objetivo 8	Indicadores – Tuberculose (23 e 24)	Definições operacionais	Objetivos a serem medidos
Até 2015, haver contido e iniciado a reduzir a incidência de malária e de outras doenças importantes.	Prevalência e mortalidade por tuberculose: proporção de casos de TB detectados e curados no âmbito de tratamentos de curta duração.	Número de casos positivos com teste de escarro (para 100 mil indivíduos); casos de óbitos por TB (todas as formas) /100 mil indivíduos na população; proporção de novos casos confirmados detectados no âmbito de tratamentos de curta duração, em determinado ano; proporção de casos confirmados tratados com sucesso pelos programas de curta duração.	Com base nos indicadores de 2000, até 2015 reduzir em 50% a prevalência e mortalidade por TB; até 2005, a taxa de detecção de casos deverá ser de 70%; até 2005, a taxa de sucesso no tratamento deverá ser de 85%.

Quadro 7.8. Metas para o Desenvolvimento do Milênio (MDM)

Os países membros da Organização das Nações Unidas adotaram de forma unânime a Declaração do Milênio em setembro de 2000 e todas as metas deveriam ser alcançadas até 2015. Foram estabelecidas 8 Metas para o Desenvolvimento do Milênio que serviriam para a implementação da Declaração do Milênio. Esses objetivos englobaram pobreza e fome, educação, iniquidade de gênero, mortalidade materna, mortalidade infantil, HIV/AIDS e outras doenças transmissíveis, sustentabilidade ambiental, e a necessidade de parcerias globais (veja http://millenniumindicators.un.org/unsd/mi/mi_goals.asp para objetivos específicos e indicadores).

Três objetivos são especificamente relacionados com a saúde, mas é importante enfatizar que todos os objetivos estão ligados à saúde. As MDM enfatizam a necessidade de que existam obrigações recíprocas entre países de renda alta e os de renda baixa e média.[20] Eles responsabilizam as autoridades pelo fornecimento de serviços de saúde e ajudam a definir o papel da saúde no desenvolvimento. Ao estabelecer objetivos quantitativos e encorajar o contínuo monitoramento do progresso, as MDM mantêm a consciência da necessidade urgente de que sejam desenvolvidas ações. Um dos desafios levantados pelas MDM é a avaliação do progresso. Informação epidemiológica confiável é essencial para a monitoração do progresso, avaliação do impacto e atribuição das mudanças a diferentes intervenções, e também para ajudar a tomada de decisões sobre o objetivo e o foco de programas.

A tabela 7.4 apresenta os fatores que influenciam a efetividade dos sistemas de vigilância.

Tabela 7.4. Fatores que influenciam a efetividade dos sistemas de vigilância

Fatores ou elemento	Efetivo	Inefetivo
Número de condições	Poucas	Muitas
Quantidade de informação para cada caso	Pouca	Muita
Demanda sobre o responsável pela notificação	Pequena	Muito complexa e demanda tempo
Interesse do tomador de decisão no dado da vigilância	Alto	Pequeno
Objetivos da vigilância	Claros	Não claros
Estratégia de notificação de condições sérias, mas comuns	Informação suficiente para alcançar os objetivos e tomar decisões	Notificação completa
Utilidade do dado para a equipe local	Alta	Pequena
O uso é limitado à análise do dado e arquivamento	Dados bem usados	Uso limitado dos dados
Utilidade para ações preventivas pelo tomador de decisão	Alta	Pequena

Questões para estudo

7.1. A Figura 6.3 apresenta a contribuição das doenças infecciosas para a mortalidade total no Brasil entre 1930 e 2005. Quais são as possíveis explicações para as mudanças observadas?

7.2. Se você fosse o coordenador de um distrito sanitário, como monitoraria a ocorrência de sarampo e detectaria uma epidemia em seu distrito?

7.3 Descreva a cadeia de infecção para a intoxicação alimentar causada por *Salmonella*?

7.4. Comente os obstáculos que podem limitar a utilização do Regulamento Sanitário Internacional.

7.5. Usando a tuberculose como exemplo, descreva os quatro níveis de prevenção apresentados no Capítulo 6, e as ações necessárias em cada nível para um amplo e apropriado programa de prevenção.

Referências

1. *World Health Statistics 2006.* Geneva, World Health Organization, 2006.
2. Jamison DT, Breamn JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al. *Disease control priorities in developing countries.* New York, Oxford University Press. pp. 817-832.
3. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. *Pneumocystis carinii pneumonia and* mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981;305:1425-31.
4. Biggar RJ, Nasca PC, Burnett WS. AIDS-related Kaposi's sarcoma in New York City in 1977. *N Engl J Med* 1988;318:252.
5. Olsen J, Saracci R, Tríchopoulos D, eds. *Teaching epidemiology.* Oxford, Oxford University Press, 2001.
6. Snow J. *On the mode of communication of cholera.* London, Churchill, 1855 (Reprinted in *Snow on cholera: a reprint of two papers.* New York. Hafner Publishing Company, 1965).
7. SARA. *How a global epidemic was stopped.* Manila. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, 2006.
8. Heymann D, Infectious Diseases. In: Detels R, Mcewen J, Beaglehole R, Tanaka K. *Oxford Textbook of Public Health.* Oxford, Oxford University Press, 2005.
9. McMichael AJ, Campbell-Lendrum DH, Corvalan CF, Ebi KL, Githeko AK, Scheraga JD, et al. *Climate change and human health, risks and responses.* Geneva, World Health Organization, 2003.
10. *Report on infectious diseases: removing obstacles to health development.* Geneva, World Health Organization, 1999.
11. *International Health Regulations 2005.* Geneva. World Health Organization, 2006.
12. Baker MG, Fidler D. Global public health surveillance under new international health regulations. *Emerg Inf Dis* 2006;12:1058-65.
13. *Avian influenza: assessing the pandemic threat* WHO/CDS/2005.29. Geneva, World Health Organization, 2005.
14. Epidemiology of WHO-confirmed cases of avian influenza A (H5N1) infection. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:249-60.

15. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005;352:333-40.

16. Bres P. *Public health action in emergencies caused by epidemics: a practical guide.* Geneva, World Health Organization, 1986.

17. de Quadros CA. Can measles be eradicated globally? *Bull World Health Organ* 2004;82:134-8.

18. Shelton JD, Halperin DT, Wilson D. Has global HIV incidence peaked? *Lancet* 2000;367:1120-2.

19. Rehle T, Lazzari S, Dallabetta G, Asamoah-Odei E. Second-generation HIV surveillance: better data for decision-making. *Bull World Health Organ* 2004;82:121-7.

20. Haines A, Casseis A. Can the Millenium Development Goals be attained? *BMJ* 2004;329:394-7.

Capítulo 8

Epidemiologia clínica

Mensagens-chave

- A epidemiologia clínica é a aplicação dos princípios e métodos epidemiológicos na prática médica diária.
- Devido ao alto custo dos cuidados em saúde, a pratica clínica tem se tornado um assunto frequente em pesquisas epidemiológicas.
- Os algoritmos baseados em evidências têm melhorado os desfechos clínicos.
- Entretanto, tratamentos efetivos não são totalmente utilizados, e tratamentos inefetivos, caros e desnecessários estão ainda sendo prescritos.

Introdução

A epidemiologia clínica é a aplicação dos princípios e métodos epidemiológicos na prática clínica diária. Envolve, geralmente, estudos conduzidos em ambiente clínico e, na maioria das vezes, por médicos clínicos tendo como pacientes os sujeitos do estudo. A disciplina refina métodos desenvolvidos na epidemiologia e os integra à clínica médica. O objetivo da epidemiologia clínica é auxiliar na tomada de decisão sobre os casos de doença identificados. A epidemiologia clínica, que incluiu métodos utilizados pelos clínicos para auditar processos e os resultados de seus trabalhos, é uma ciência médica básica.

Pelo fato de a epidemiologia trabalhar com populações enquanto a medicina clínica trabalha com o indivíduo, tem se sugerido que a epidemiologia clínica é uma contradição. Esse aparente conflito é resolvido ao se observar que a epidemiologia clínica lida com uma população definida de pacientes mais do que uma população baseada na comunidade.

Os temas centrais da epidemiologia clínica são:

- definições de normalidade e de anormalidade;
- acurácia dos testes diagnósticos;
- história natural e prognósticos das doenças;
- efetividade do tratamento; e
- prevenção na prática clínica.

Definições de normalidade e anormalidade

A primeira prioridade em qualquer consulta clínica é determinar se os sinais e sintomas do paciente ou resultados dos testes diagnósticos são normais ou anormais. Isso é necessário antes de uma nova ação ser tomada, seja para investigação, tratamento ou observação. Seria fácil se houvesse sempre uma clara distinção entre a distribuição de frequência das observações em normal e anormal. Lamentavelmente isso ocorre raramente, exceto em desordens genéticas determinadas por um único gene dominante. As medidas de variáveis relacionadas à saúde podem ser expressas através de

suas frequências em uma população de pacientes. A chamada distribuição normal de frequências mostra que as pessoas doentes localizam-se nas extremidades da curva (ver Capítulo 4). Há três formas de distinguir os resultados dessa distribuição:

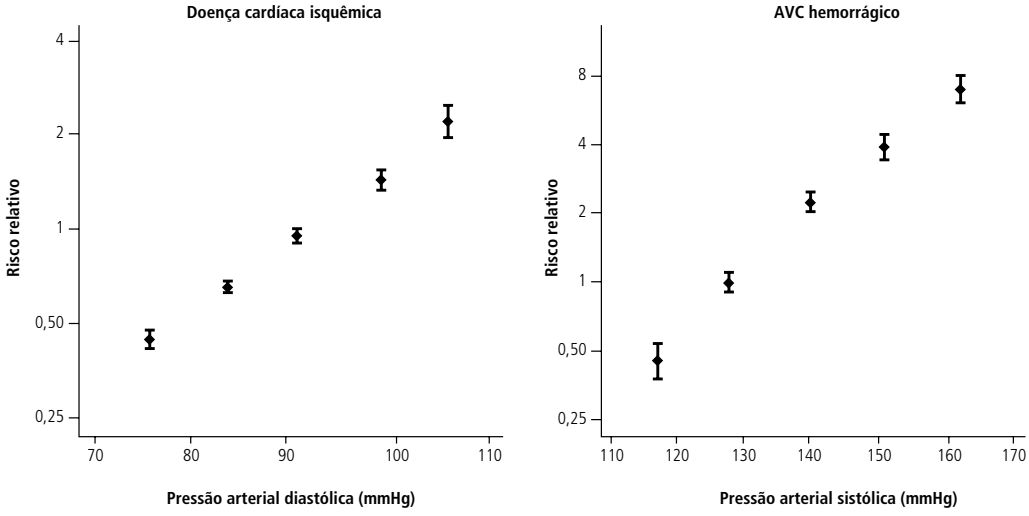
- normal como comum
- anormalidade associada com doença
- anormal como tratável.

Normal como comum

Essa definição classifica em normal os valores que ocorrem com maior frequência e em anormal aqueles que ocorrem com menor frequência. Um ponto de corte arbitrário na distribuição de frequências (comumente dois desvios padrão acima ou abaixo da média) é assumido como o limite da normalidade; todos os valores fora desses pontos são considerados anormais. Esta é chamada de uma definição operacional de anormalidade. Se a distribuição é, de fato, Gaussiana (normal sob o ponto de vista estatístico) esse ponto de corte identificaria 2,5% da população como anormal. Outra alternativa, que não assume uma distribuição estatisticamente normal, é o uso de percentis; o percentil 95 é frequentemente considerado a linha divisória entre normal e anormal, identificando, dessa forma, 5% da população como anormal (ver Capítulo 4).

Entretanto, não há base biológica para utilizar um ponto de corte arbitrário como definição de anormalidade para a maioria das variáveis. Por exemplo, há uma associação contínua entre pressão sanguínea sistólica e doença cardiovascular (Figura 8.1).

Figura 8.1. Associações entre pressão sanguínea, doença cardíaca esquêmica e acidente vascular cerebral (AVC)[1]



Mesmo dentro de variações normais, como determinado estatisticamente, há um risco aumentado de doença comparado com baixos níveis. O risco é um processo gradativo; não há um ponto de corte no qual o risco começa subitamente a aumentar. A maioria dos óbitos por doença coronariana ocorre entre pessoas com níveis de colesterol sérico normais; somente uma pequena proporção dos óbitos ocorre entre pessoas que apresentam altos níveis de colesterol sérico.

Anormalidade associada com doença

A segunda opção está baseada na distribuição das medidas para pessoas doentes e sadias e tenta definir um ponto de corte que, claramente, separa os dois grupos. Uma comparação de duas distribuições de frequência demonstra geralmente uma considerável sobreposição – como ilustrado pela distribuição do nível de colesterol sérico para pessoas com e sem doença coronariana. Nesse caso, a escolha de um ponto de corte que separa casos de não casos é claramente impossível (ver Figura 6.7). Haverá sempre algumas pessoas saudáveis do lado anormal do ponto de corte e alguns casos verdadeiros do lado normal.

Esses dois tipos de erros de classificação podem ser expressos quantitativamente em termos de sensibilidade e especificidade de um teste, como foi discutido no Capítulo 6.

- Sensibilidade é a proporção de indivíduos verdadeiramente doentes classificados como anormais pelo teste.
- Especificidade é a proporção de indivíduos verdadeiramente sadios (não doentes) classificados como normais pelo teste. Há sempre um balanço entre sensibilidade e especificidade: o aumentado de uma implica necessariamente a redução da outra.

Anormal como tratável

As dificuldades em distinguir entre normal e anormal usando os critérios supracitados têm levado ao uso de critérios determinados por ensaios clínicos randomizados controlados, que indicam o nível a partir do qual o tratamento faz mais bem do que mal. Infelizmente essa informação encontra-se raramente disponível na prática clínica.

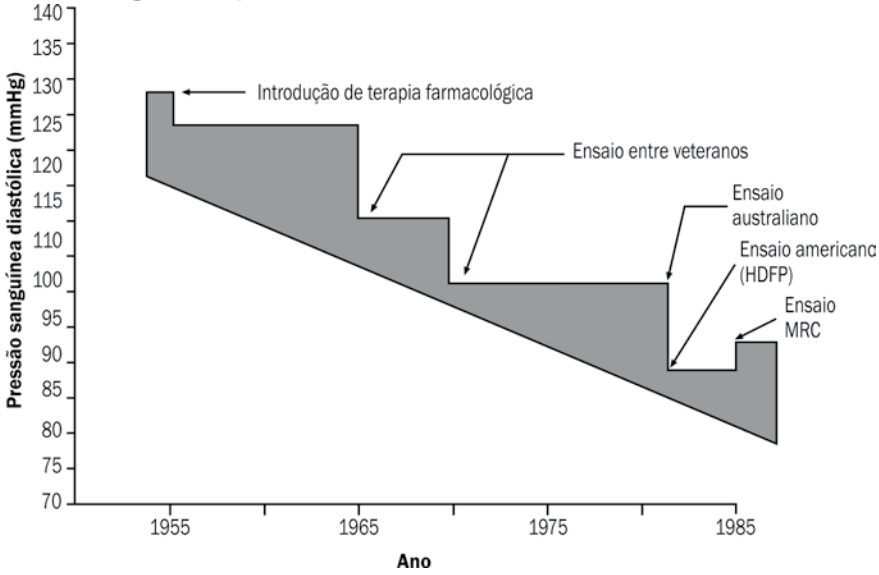
O tratamento dos níveis tensionais elevados fornece um bom exemplo das vantagens e limitações desse tipo de critério. Os primeiros ensaios clínicos proporcionaram fortes evidências de que o tratamento de altos níveis de pressão diastólica (≥ 120 mmHg) era benéfico. Ensaios subsequentes têm mostrado que os benefícios do tratamento são maiores do que os prejuízos mesmo para níveis tensionais mais baixos como, por exemplo, 90 mmHg.

Entretanto, essa recomendação não leva em conta aspectos financeiros e outros custos do tratamento e é, ainda, bastante rudimentar. Com o desenvolvimento e a aplicação de análises sofisticadas de custo-benefício pode ser possível trazer a dimensão de gasto para a decisão clínica. É possível que em pouco tempo seja factível determinar níveis de pressão sanguínea de homens e mulheres em grupos etários específicos em que o tratamento seja benéfico tanto em termos financeiros quanto em termos médicos. O tratamento de uma mulher jovem com pressão diastólica de 90 mmHg, com baixo risco para doença cardiovascular, terá muito menor custo-benefício do que tratar um homem idoso com uma pressão diastólica de 90 mmHg que tenha um risco maior de doença cardiovascular. No entanto, se o tratamento de uma mulher jovem não tem nenhum efeito colateral negativo para ela, exceto o custo, ela pode escolher pagar pelo seu tratamento.[2]

O que é considerado tratável varia com o tempo. Isso é ilustrado pela mudança de definição nos níveis tratáveis de pressão sanguínea. À medida que se acumulam evidências através de ensaios clínicos bem conduzidos, os níveis recomendados para tratamento continuarão a mudar.

Entretanto, cada novo ponto de corte proposto tem implicações logísticas e de custo importantes como mostrado na Figura 8.2. Por exemplo, se o ponto de corte é alterado para

Figura 8.2. Tratamento da hipertensão arterial diastólica: alteração no ponto de corte ao longo do tempo



tratar indivíduos com pressão arterial moderada, a prioridade deveria ser dada ao manejo de fatores de risco mais do que ao tratamento dos níveis pressóricos atual. Tal predição de risco pode auxiliar a comunicação entre os médicos clínicos e seus pacientes (Quadro 8.1).

Quadro 8.1. Preditor de risco

Nos Estados Unidos, a monitorização regular de preditores de risco (definido como risco absoluto de um evento ocorrer em um período de tempo específico) fornece ao médico clínico medidas absolutas sobre os efeitos do tratamento, o que o auxilia na tomada de decisões quanto ao tratamento do seu paciente. Um preditor de risco pode ser utilizado para múltiplos fatores de riscos.[4] Por exemplo, um risco de doença cardiovascular durante 5 anos, para eventos fatais e não fatais, é determinado, na sua quase totalidade, pelas seguintes variáveis: sexo, idade, *status* de diabetes, tabagismo, pressão sanguínea sistólica e colesterol total. O risco cardiovascular global para o indivíduo pode ser estimado a partir de um cartão que permite mapear os preditores de risco. Para maiores detalhes, acesse: http://www.nzgg.org.nz/guidelines/CVD_Risk_Chart.pdf

Testes diagnósticos

O primeiro objetivo em uma situação clínica é diagnosticar qualquer doença tratável que possa estar presente. O propósito do teste é auxiliar na possível confirmação diagnóstica sugerida, por exemplo, por características demográficas e sintomas do paciente. Nesse sentido, o diagnóstico é, ou deveria ser, um processo científico, embora nem sempre seja claro se o clínico está tentando confirmar ou refutar uma hipótese. Enquanto o teste diagnóstico envolve usualmente investigações de laboratório (microbiológicas, bioquímicas, fisiológicas ou anatômicas), os princípios que ajudam a determinar o valor desses testes deveriam, também, ser aplicados para avaliar o valor diagnóstico dos sinais e sintomas.

Valor de um teste

Uma doença pode estar presente ou ausente e o teste pode ser positivo ou negativo. Existem, portanto, quatro possibilidades de combinação entre o estado de doença e o resultado de um teste, como mostra a Figura 8.3 e como foi descrito no Capítulo 6 em relação ao teste de rastreamento.

Em duas dessas combinações, o teste fornece respostas corretas (verdadeiro positivo e verdadeiro negativo) e em outras duas situações o teste fornece respostas erradas (falso positivo e falso negativo). Essa classificação pode ser feita somente se houver algum método absolutamente preciso de determinação da presença ou ausência de doença, contra o qual a acurácia de outros testes pode ser determinada. Raramente esses métodos estão disponíveis, particularmente nos casos das doenças não transmissíveis. Por essa razão e porque testes acurados são provavelmente caros e invasivos, testes mais simples e mais baratos são usados na prática clínica de rotina. Entretanto, é essencial que a validade, acurácia e precisão desses testes comuns sejam determinadas.

Figura 8.3. Fatores de risco para as principais doenças não transmissíveis

Para determinar a utilidade prática de um dado teste é preciso conhecer suas propriedades. De particular importância são os valores preditivo positivo e negativo dos testes. O valor preditivo positivo expressa a probabilidade de ocorrência de doença em um paciente com um resultado de teste anormal (positivo), enquanto o valor preditivo negativo expressa a probabilidade de um paciente não ter a doença quando o resultado do teste é normal (negativo).

O valor preditivo depende da sensibilidade e da especificidade do teste e, mais importante ainda, da prevalência da doença na população que está sendo testada. Mesmo que o teste possua alta sensibilidade e especificidade (Capítulo 6), se a prevalência da doença for baixa, o valor preditivo do teste pode ser muito baixo. O valor preditivo de um teste na prática clínica depende da prevalência de anormalidade nos pacientes que estão sendo testados; isto pode ser bastante diferente da prevalência encontrada em um estudo publicado sobre a utilidade do mesmo teste.[5]

História natural e prognóstico

O termo história natural refere-se aos estágios de uma doença e inclui:

- A instalação do processo patológico;
- O estágio pré-sintomático desde o início de mudanças patológicas até o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas;
- O estágio em que a doença é clinicamente óbvia e pode sofrer remissão e recaídas, regredir espontaneamente ou progredir para a morte.

A detecção e tratamento em qualquer estágio podem alterar a história natural de uma doença, mas o efeito do tratamento somente pode ser determinado se a história natural da doença for conhecida.

Prognóstico

O prognóstico é a predição do curso de uma doença e é expresso como a probabilidade de um evento particular vir a ocorrer no futuro. As predições são baseadas em grupos

definidos de pacientes e o desfecho pode ser diferente para cada indivíduo. Entretanto, o conhecimento dos prováveis prognósticos são úteis na determinação do melhor tratamento. Fatores prognósticos são características associadas com o desfecho em pacientes com a doença em questão. Por exemplo, em um paciente com infarto agudo do miocárdio, o prognóstico está diretamente ligado à função do músculo cardíaco.

A informação epidemiológica é necessária para proporcionar informações sobre prognóstico e desfecho. Apenas experiência clínica é insuficiente para esse propósito visto que está baseada, frequentemente, em um número limitado de pacientes com seguimento inadequado. Por exemplo, pacientes que são atendidos por um médico não são necessariamente representativos de todos os pacientes com uma determinada doença. Os pacientes podem ser selecionados de acordo com a severidade ou outras características de sua doença, ou por condições demográficas, sociais ou pessoais. Além disso, uma vez que muitos médicos não acompanham sistematicamente seus pacientes, isso fornece uma visão limitada e excessivamente pessimista quanto ao prognóstico da doença. Uma observação clínica de melhor prognóstico ao longo do tempo pode ser real devido ao melhor tratamento, mas isso pode, também, ser um artefato decorrente do aumento no número de casos não tão graves que receberam tratamento. Um delineamento epidemiológico apropriado pode produzir informações confiáveis sobre o prognóstico.

Qualidade de vida

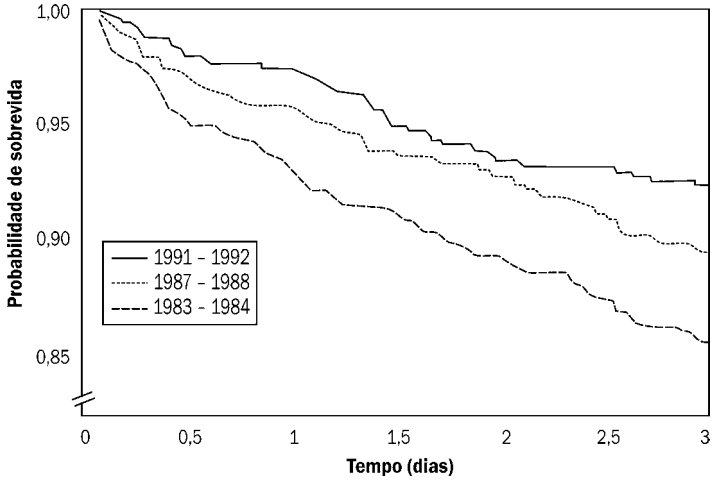
Idealmente, a avaliação de prognóstico deveria incluir a medida de todos os desfechos clinicamente relevantes, não apenas morte, visto que os pacientes estão usualmente interessados tanto na qualidade de vida quanto na sua duração. Em estudos para determinar a história natural e o prognóstico, os pacientes devem ser selecionados aleatoriamente, do contrário a informação obtida pode ser severamente afetada por viés de seleção. Por exemplo, o prognóstico de pacientes com dor torácica admitidos em hospital é provavelmente pior do que o de pacientes com dor torácica vistos pela equipe de saúde na comunidade.

Quantidade de vida

O prognóstico, em termos de mortalidade, é medido como uma taxa de letalidade ou probabilidade de sobrevida. A data de início e a duração do período de acompanhamento devem ser claramente especificadas. A análise de sobrevivência é um método simples de medir prognóstico. O padrão de sobrevida para infarto agudo do miocárdio é mostrado na Figura 8.4. A análise de sobrevivência pode incluir grupos selecionados, por exemplo, os pacientes que sobrevivem ao primeiro mês após o evento. Na Figura 8.4, um número significativamente maior de pessoas da última coorte (1991-1992) sobreviveu três anos após o infarto do miocárdio, comparado com seus semelhantes 10 anos antes, o que sugere um avanço na prevenção secundária da miocardiopatia coronariana.

A análise através de tábua de sobrevida é um dos métodos mais sofisticados para tentar predizer a ocorrência de eventos ao longo do tempo entre todos os pacientes em risco. No seguimento dos estudos de coorte visando determinar o prognóstico de pacientes, o viés pode aparecer na montagem da coorte e no acompanhamento incompleto.

Figura 8.4. Probabilidade de sobrevida para pacientes com infarto do miocárdio desde sua vivência até o 28º dia. Aukland, 1983-84, 1987-88, 1991-92[6].



Efetividade do tratamento

Alguns tratamentos são tão claramente benéficos que não requerem nenhuma avaliação formal; isto é verdadeiro no caso do uso de antibióticos para pneumonias e em cirurgias decorrentes de traumas graves. Entretanto, essa situação é relativamente rara na clínica médica. Usualmente, os efeitos do tratamento são muito menos óbvios e muitas intervenções requerem pesquisas para estabelecer o seu valor. Tratamentos específicos devem não apenas mostrar que fazem mais bem do que mal entre pacientes que os usam (isto é chamado eficácia). Os tratamentos também devem fazer mais bem do que mal em pacientes para os quais eles são oferecidos, isto é, devem ser efetivos na prática.

Em estudos de eficácia é vantajoso incluir somente pacientes que provavelmente aderem ao tratamento. A *aderência* é a extensão de quantos pacientes seguem a orientação médica. A efetividade prática é determinada estudando o desfecho em um grupo de pessoas para as quais o tratamento foi oferecido e ao qual somente algumas pessoas irão aderir. Do ponto de vista prático, a efetividade é uma medida mais útil do que a eficácia.

O método mais desejável para medir a eficácia e a efetividade de uma intervenção é aquele realizado através de ensaio clínico randomizado controlado, conforme descrito no Capítulo 3. Entretanto, existem muitas situações em que tais ensaios não podem ser usados e somente uma pequena proporção de intervenções médicas tem sido avaliada com esse tipo de delineamento. O crescente número de ensaios bem delineados faz com que os algoritmos clínicos sejam baseados na melhor evidência disponível (Quadro 8.3). Os custos geralmente são incorporados durante o desenvolvimento de tais algoritmos.

Quadro 8.2. Mais bem do que mal?

Os benefícios da aspirina para pacientes com doença cardiovascular estão bem estabelecidos, mas o papel da aspirina na prevenção primária, especialmente em mulheres, não está claramente definido. Mesmo assim, alguns algoritmos clínicos recomendam o uso de baixas doses de aspirina em mulheres para as quais o risco em 10 anos para o primeiro evento cardiovascular exceda a 20%. Entretanto, uma metanálise com seis relevantes ensaios clínicos controlados randomizados com 51.342 mulheres e 44.114 homens com baixo risco para doença cardiovascular, com tempo médio de acompanhamento de 6,4 anos, encontrou que não há efeito significativo sobre doença cardíaca coronariana ou mortalidade cardiovascular, embora o risco de acidente vascular cerebral tenha sido reduzido em 17% (razão de odds (RO) de 0,83 e intervalo de confiança de 95% variando de 0,70 a 0,97). Na mesma época, a aspirina aumentou significativamente o risco de hemorragia (RO=1,68; IC 95%: 1,13-2,52).[7]

Uso dos algoritmos baseados em evidência

Quadro 8.3. Desenvolvimento e utilização de algoritmos

Os algoritmos objetivam melhorar os cuidados em saúde através:

- de recomendações claras sobre tratamento;
- de padronização para avaliar a prática clínica;
- de educação e treinamento para profissionais de saúde;
- do auxílio a pacientes na tomada de decisões sobre sua saúde;
- de melhoria na comunicação entre pacientes e profissionais de saúde.

O Instituto Nacional para Saúde e Excelência Clínica (INSEC) fornece um algoritmo clínico sobre o tratamento apropriado de doenças específicas para o Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido. O INSEC produz algoritmos para saúde pública, para tecnologias em saúde e para prática clínica.

Os algoritmos têm sido definidos como recomendações sistemáticas desenvolvidas para auxiliar médicos e pacientes na tomada de decisões apropriadas para condições clínicas específicas.[8] O uso de evidência na prática clínica depende dos algoritmos. Apesar de existirem muitos algoritmos, nem todos são utilizados na prática. Na verdade, há evidências para sugerir que muitos pacientes, mesmo em países de renda alta, não estão recebendo tratamento baseado nas melhores evidências.[9,10] Essa situação é mais grave ainda em países de renda baixa. Em um estudo com 10 mil pacientes de 10 países de renda média e baixa, 20% dos pacientes com doença cardíaca coronariana não estavam recebendo aspirina e cerca de metade não estava usando betabloqueadores, que são baratos e amplamente disponíveis.[11]

Os algoritmos baseados em evidências estão disponíveis para muitas doenças (veja, por exemplo, http:www.guideline.gov), e instruções para adaptá-los à realidade local são, também, fornecidas. Quanto mais específica e focada for a implementação da evidência, maior a probabilidade de a prática mudar para a direção recomendada pelo algoritmo. Por exemplo, o simples fornecimento de informações sobre o algoritmo provavelmente terá pequeno impacto. No entanto, a realização de oficinas de trabalho ou sessões de treinamento sobre registros médicos provavelmente mudarão a prática[12].

É importante destacar também que muitos dos algoritmos desenvolvidos para países de alta renda não são passíveis de utilização imediata em países de média e baixa rendas. São necessários algoritmos específicos para cada país. Esses algoritmos podem ajudar a restringir a venda de medicamentos sem prescrição, sobretudo quando há incentivo financeiro para comercialização de determinados produtos.[13] Em muitos países, mais de 70% dos gastos com medicamentos podem ser desnecessários.

Prevenção e prática clínica

O conhecimento epidemiológico estimula a prática da prevenção no contexto clínico diário. Muito dessa prevenção está no nível secundário ou terciário, mas a prevenção primária pode, também, ser implementada como rotina (Ver Capítulo 6). Os pediatras têm consciência disso há muito tempo em virtude do seu envolvimento, por exemplo, em programas de imunização, testes de defeitos metabólicos em recém-nascidos, tais como, fenilcetonúria, o acompanhamento do ganho de peso e o uso de curvas de padrão de crescimento. Cuidados pré-natais são um outro bom exemplo de integração da prevenção na prática clínica de rotina feita pelo médico ou por outro profissional da saúde.

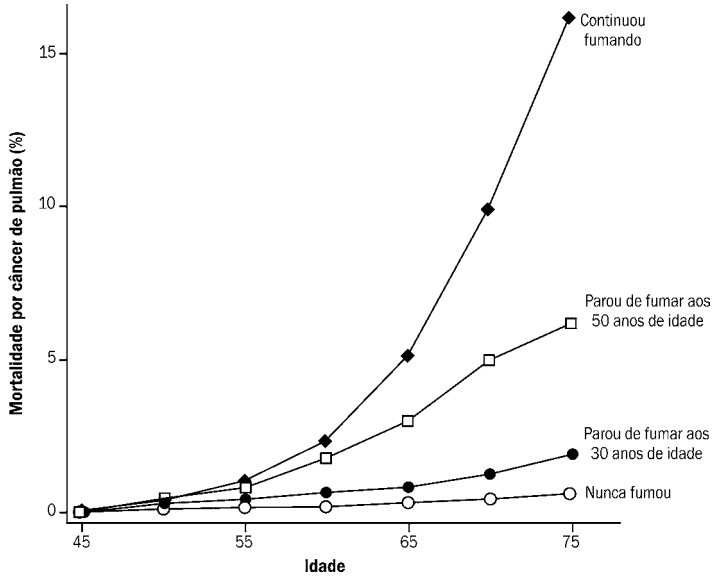
Reduzindo riscos

Médicos, dentistas e outros profissionais de saúde são capazes de convencer alguns dos seus pacientes a pararem de fumar. Um ensaio clínico randomizado de diferentes intervenções antitabagismo em medicina geral mostrou que conselhos de rotina sobre o uso de tabaco são úteis, e que sua efetividade pode ser melhorada (Figura 8.5). Em alguns países pelo menos 60% dos tabagistas dizem ter recebido dos seus médicos conselhos para deixarem de fumar.[15] Isso pode ser conseguido se os médicos:

- melhorarem a qualidade da intervenção oferecida;
- focalizarem as intervenções em fumantes que realmente desejam parar de fumar;
- aumentarem a frequência de aconselhamentos aos pacientes;
- incluírem outros tipos de intervenção para controle do tabagismo.

Há muitas outras oportunidades para os profissionais de saúde oferecerem conselho prático e suporte para os pacientes com o objetivo de prevenir novas doenças ou exacerbação das doenças já existentes. Os epidemiologistas clínicos estão constantemente envolvidos na avaliação de quão efetivas são essas intervenções.

Figura 8.5. Interrupção do habito de fumar: risco cumulativo de mortalidade por câncer de pulmão[14]



Redução de risco em pacientes com doença estabelecida

Para doença cardiovascular e diabetes, a abordagem baseada em evidências para reduzir o risco de ocorrência de desfechos desfavoráveis entre aqueles com a doença é muito similar àquela utilizada para reduzir a doença logo no seu início. A principal diferença é que o risco para eventos clínicos futuros é muito maior quando a doença já está estabelecida. Tanto a intervenção comportamental quanto a farmacológica têm se mostrado capazes de afetar o prognóstico dessas doenças.

Intervenções comportamentais

A promoção para cessar o tabagismo inclui aumento da atividade física, mudanças na dieta e perda de peso. Juntas, essas ações podem levar a uma redução da ordem de 60% em pessoas com doença cardíaca estabelecida, e contribuir para alcançar bom controle glicêmico entre pessoas com diabetes.

Quadro 8.4 Dose fixa para terapia combinada

A combinação de dose fixa para terapia combinada é amplamente utilizada no tratamento de HIV/AIDS, tuberculose e malária. Tem sido demonstrado que este tipo de abordagem aumenta a adesão do paciente ao tratamento, reduz a ocorrência de desfechos desfavoráveis e tem simplificado tanto a distribuição quanto o armazenamento de medicamentos. Igualmente, a terapia combinada tem sido proposta para indivíduos com risco absoluto alto para doença cardiovascular. Para este tipo de doença, sobretudo em países de média e baixa renda, o acesso a cuidados preventivos é, em geral, dependente do seu poder de compra. Por esta razão, supõe-se que grande parcela da população seria beneficiada se este tipo de tratamento fosse instituído.

Intervenções farmacológicas

Para pessoas com doença cardiovascular estabelecida, algoritmos internacionais recomendam tratamento de longa duração para coagulação, hipertensão arterial e altos níveis de colesterol. É esperado que uma combinação entre aspirina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e estatina leve a uma redução de 75% na recorrência de infarto agudo do miocárdio.[17] Entretanto, há uma grande lacuna nesse tipo de tratamento em todos os países, quer seja pelos elevados custos, quer seja pela complexidade do uso de múltiplas drogas ou pela dificuldade de acesso. Alguns desses problemas podem ser resolvidos através do uso de uma terapia combinada de dose fixa (Quadro 8.4).

A epidemiologia clínica tem, sem qualquer sombra de dúvida, contribuído para melhorar a prática clínica. Entretanto, tratamentos efetivos são ainda pouco utilizados, enquanto outros tratamentos inefetivos, caros e desnecessários estão amplamente difundidos. Há muito ainda a ser feito pelos epidemiologistas a fim de melhorar a prática clínica.

Questões para estudo

8.1 Por que a expressão "epidemiologia clínica" tem sido descrita como uma contradição?

8.2 Uma definição comumente usada para anormalidade é baseada na frequência de valores ocorrendo em uma população. Quais são as limitações dessa definição?

8.3 Na tabela abaixo, os resultados de um novo teste diagnóstico para câncer são comparados com um diagnóstico completo de uso corrente. Qual a sensibilidade e especificidade do novo teste? Você recomendaria seu uso?

		Diagnóstico completo (status de verdadeiros doentes)	
		Doença presente	Doença ausente
Novo teste	Positivo	8	1.000
	Negativo	2	9.000

8.4 O que expressa o valor preditivo positivo de um teste de rastreamento?

8.5 Liste três principais vantagens dos ensaios clínicos randomizados controlados em termos de auxiliar a comunicação entre médicos e pacientes sobre a magnitude do efeito do tratamento.

8.6 As informações a seguir são provenientes de uma metanálise[7] sobre o efeito da aspirina na prevenção primária de eventos cardiovasculares maiores em mulheres conforme descrito no Quadro 8.2:

- Eventos/total do grupo de tratamento (aspirina): 682/25.694
- Eventos/total do grupo de controle (placebo): 603/25.648
- Razão de odds (Intervalo de confiança de 95%): 0,88 (0,79 – 0,99)
- Redução do risco relativo: RRR = (T–C/T)
- Redução do risco absoluto: RRA = (T–C)
- Número necessário para tratar: NNT = (I/RRA)

Com base nas informações oferecidas, calcule:

a) A taxa de eventos no grupo de tratamento.
b) A taxa de eventos no grupo de controle.
c) Redução do risco relativo.
d) Redução do risco absoluto.
e) O número de mulheres que necessitam usar baixa dose de aspirina para prevenir um evento cardiovascular em 6,4 anos (NNT).
f) O número de mulheres que necessitam tomar baixas doses de aspirina por 1 ano para prevenir um evento cardiovascular.
g) A média de benefício absoluto (ou o número de eventos cardiovasculares que a terapia com aspirina preveniria por mil mulheres).

8.7 Liste algumas das limitações potenciais dos estudos de metanálise mencionados no Quadro 8.2.

8.8 Com base nessa metanálise, que recomendações seriam esperadas de um clínico a respeito do uso de aspirina entre mulheres?

Referências

1. The World Health Report. *Reducing Risks, Promoting Healthy Life.* Geneva, World Health Organization, 2002.

2. Jackson RT. Guidelines for managing raised blood pressure: Evidence based or evidence burdened? *BMJ* 1996;313:64-5.

3. Jackson R, Barham P, Bills J, Birch T, McLennan L, MacMahon S, et al. The management of raised blood pressure in New Zealand, *BMJ* 1993;307:107-10.

4. Manuel DG, Lim J, Tanuseputro P, Anderson GM, Alter DA, Laupacis A, et al. Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. *BMJ* 2006;332:659-62.

5. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 2: predictive values, *BMJ* 1994;309:102.

6. Stewart AW, Beaglehole R, Jackson R, Bingley W. Trends in 3-year survival following acute myocardial infarction 1983-92. *Eur Heart J* 1999;20:803-7.

7. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-13.

8. Field MJ, Lohr KN, eds. *Guideline for clinical practice – from development to use.* Washington, DC, National Academy Press, 1992.

9. *Guide for guidelines: a guide for clinical guideline development.* Brussels, International Diabetes Federation, 2003. (http://www.idf.org/home/index.cfm?node=I044).

10. Grimshaw J, Eccles M, Tetroe J. Implementing clinical guidelines: current evidence and future implications. *J Contin Educ Health Prof* 2004;24:S31-7.

11. Mendis S, Abegunde D, Yusuf S, Ebrahim S, Shaper G, Ghannem H, et al. WHO study on Prevention of REcurrences of Myocardial Infarction and StrokE (-WHO-PREMISE) (WHO-PREMISE (Phase I) Study Group). *Bull World Health Organ* 2005;83:820-8.

12. Garg AX, Adhikari NK, Mcdonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review, *JAMA* 2005;293:1223-38.

13. Whitehead M, Dahlgren G, Evans T. Equity and health sector reforms: can low-income countries escape the medical poverty trap? *Lancet 2001*;358:833-6.

14. Lloyd-Jones DM, Leip EP, D'Agostino R, Beiser H, Wilson PW, Wolf PA, Levy MI. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-789,

15. Jamrozik K, Vessey M, Fowler G, Wald N, Parker G, Van Vunakis H. Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice. *BMJ* 1984;288:1499-503.

16. Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, Niessen L, Tomijima N, Rodgers A, et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003;361:717-25.

17. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419-24.

Capítulo 9

Epidemiologia ambiental e ocupacional

Mensagens-chave

- O ambiente de vida e trabalho influencia fortemente a ocorrência de doenças e de agravos à saúde.
- A exposição a agentes ambientais pode ser quantificada como uma "dose" que é usada para estabelecer relações dose-efeito e dose-resposta.
- As avaliações de impacto em saúde são usadas para prever o provável impacto à saúde das principais intervenções do homem sobre a natureza.
- A epidemiologia do agravo à saúde tem sido usada para identificar quais ações preventivas são mais prováveis de serem efetivas.

Ambiente e saúde

O ambiente humano é constituído por vários elementos básicos: o ar respirado, a água bebida, o alimento consumido, o clima ao redor dos corpos e o espaço disponível para movimentos. Além disso, existimos em um ambiente social e cultural, que é de grande importância para nossa saúde física e mental.

A maioria das doenças é causada ou influenciada por fatores ambientais. O entendimento da maneira pela qual um agente do meio ambiente interfere na saúde é importante para o delineamento de programas de prevenção. A epidemiologia ambiental fornece as bases científicas para o estudo e a interpretação das relações entre o ambiente e a saúde nas populações. A epidemiologia ocupacional lida especificamente com os fatores ambientais no local de trabalho. As lesões físicas dependem fortemente de fatores presentes no ambiente de trabalho ou de moradia, mas também são fortemente influenciadas por fatores comportamentais. Normalmente a palavra "acidente" é aplicada aos eventos que precederam um agravo à saúde, mas isso pode ser errôneo uma vez que a palavra acidente implica ocorrência de um evento ao acaso ao invés de ser resultante de uma combinação de fatores causais que poderiam ser prevenidos. Neste capítulo, a palavra "ambiente" será utilizada em um sentido amplo, indicando todos os fatores externos ao corpo que podem causar doença ou agravo à saúde. Os diferentes fatores ambientais que influenciam a saúde são listados na Tabela 9.1.[1]

A saúde ocupacional e ambiental inclui um grande número de fatores causais específicos e proximais, de acordo com os conceitos descritos para a relação hierárquica entre os fatores causais (Capítulo 5). Os fatores de risco mais distais podem ser analisados usando-se a estrutura do modelo hierárquico DPSEEA, como na Figura 5.5, para transporte e saúde. A relação hierárquica dos fatores causais na saúde ambiental e ocupacional é apresentada no Quadro 9.1.

Impacto da exposição a fatores ambientais

Estimativas da carga global de doenças têm mostrado a contribuição das exposições ambientais para a saúde. Entre 25% e 35% da carga global de doenças pode ser devido à exposição a fatores ambientais.[2,3] Os principais problemas de saúde estão relacionados ao consumo de água não tratada e à falta de saneamento, poluição do ar doméstico devido à queima de biomassa na cozinha ou no aquecimento do domicílio, e à poluição atmosférica oriunda dos motores dos veículos ou da geração de eletricidade nas cidades.[3]

Tabela 9.1. Fatores ambientais que podem afetar a saúde

Fator	Exemplos
Psicológico	Estresse, desemprego, mudança de turno de trabalho, relações humanas
Biológico	Bactérias, vírus, parasitas
Físico	Clima, ruído, radiação e ergonomia
Acidental	Situações perigosas, velocidade, uso de drogas e bebidas alcoólicas
Químico	Tabaco, produtos químicos, poeira, irritantes de pele, aditivos alimentares

Grande impacto em países de baixa renda

A carga de doenças ambientais é maior nos países com baixa renda do que naqueles com alta renda, apesar de certas doenças não transmissíveis, tais como as cardiovasculares e câncer, terem maior carga *per capita* em países de alta renda. As crianças apresentam a maior carga de mortalidade, com mais de 4 milhões de óbitos anuais causados por fatores ambientais, a quase totalidade deles nos países em desenvolvimento. A taxa de mortalidade infantil por causas ambientais é 12 vezes maior nos países de baixa renda do que nos de alta renda, indicando o ganho que poderia ser alcançado se fosse estimulado que os ambientes se tornassem saudáveis.[3]

Multicausalidade

Nos estudos epidemiológicos sobre fatores ambientais, as exposições são frequentemente analisadas de forma isolada. Entretanto, é importante ter em mente que existem inúmeros mecanismos através dos quais as exposições ambientais podem influenciar o efeito de outras exposições. Multicausalidade e uma clara hierarquia das causas (Capítulo 5) são, com frequência, evidentes; isto pode explicar diferenças entre os resultados de estudos epidemiológicos conduzidos em diferentes locais. A forma como uma exposição ambiental afeta um indivíduo pode também depender da exposição a outros fatores de risco e características individuais, tais como:

- Idade e sexo
- Fatores genéticos
- Presença de doença
- Nutrição
- Personalidade
- Condicionamento físico.

A epidemiologia ocupacional, geralmente, está preocupada com a população adulta, jovem ou de meia-idade, e, em geral, predominantemente masculina. Além disso, na epidemiologia ocupacional a maioria das pessoas expostas está relativamente saudável, pelo menos quando começam a trabalhar.

Quadro 9.1. Ordem hierárquica dos fatores causais em saúde ocupacional e ambiental

Fatores responsáveis pela atual tendência em saúde-ambiente
- Dinâmica populacional
- Urbanização
- Pobreza e equidade
- Ciência e tecnologia
- Padrões de consumo e de produção
- Desenvolvimento econômico

Principais atividades humanas que afetam a qualidade do ambiente
- Lixo doméstico
- Água potável
- Uso da terra e desenvolvimento da agricultura
- Industrialização
- Energia

Qualidade pobre do ambiente: exposições e risco
- Poluição atmosférica
- Alimentação
- Solo
- Moradia
- Local de trabalho
- Ambiente global

Ao contrário, estudos epidemiológicos sobre exposições ambientais normalmente incluem crianças, pessoas idosas e doentes. Pessoas expostas na população geral são provavelmente mais sensíveis a tais fatores do que trabalhadores na indústria. Isso é de grande importância quando os resultados de estudos da epidemiologia ocupacional são usados para estabelecer padrões de segurança para agentes ambientais específicos. Por exemplo, o efeito do chumbo ocorre em menor nível de exposição em crianças do que em adultos. (Tabela 9.2) O nível de chumbo no sangue é uma maneira aceitável de medir a exposição, e os níveis apresentados para os dois diferentes desfechos em saúde são aqueles que mais provavelmente protegeriam a maioria da população. O nível no qual começam a ocorrer mudanças na função neurocomportamental em crianças pode ser até menor do que 100 µg/l como mencionado na Tabela 9.2.[4]

Tabela 9.2. Níveis mínimos de chumbo no sangue (µg/l) a partir dos quais têm sido relatado efeitos sobre a saúde de crianças e adultos[5,6]

Efeito	Crianças	Adultos
Diminuição nos níveis de hemoglobina	400	500
Mudança na função neuro-comportamental	100	400

Avaliação de medidas preventivas

A principal ênfase da epidemiologia ambiental e ocupacional tem sido na realização de estudos sobre as causas das doenças. Medidas preventivas específicas para reduzir exposições e o impacto de serviços de saúde ocupacional também devem ser avaliadas. A exposição a fatores de risco ambientais é frequentemente o resultado de atividades industriais ou agrícolas que trazem benefícios econômicos para a comunidade, e o custo de eliminar tais exposições pode ser considerável. Entretanto, a poluição ambiental é por si só muito cara podendo causar danos à agricultura ou às propriedades industriais, como também à saúde das pessoas. Análises epidemiológicas, avaliações de impacto sobre a saúde e análises de custo-benefício ajudam as autoridades de saúde pública a encontrar um balanço aceitável entre riscos à saúde e custos econômicos da prevenção.

O valor da prevenção

Análises econômicas e epidemiológicas demonstram o potencial valor da prevenção.[7] Para três surtos de "doenças da poluição" que ocorreram nos 1960 no Japão, estimou-se que a prevenção sairia mais barata do que a cura de cada uma das doenças.[8] Os custos incluem a compensação das vítimas e a reparação dos danos ambientais, comparado com o custo estimado do controle da poluição para a prevenção das doenças. A razão custo-benefício foi 100 para a poluição por mercúrio e a consequente doença de Minamata (Tabela 9.3).

Desafios para o futuro

Nas próximas décadas, a epidemiologia ambiental irá enfrentar novos desafios, com as mudanças no ambiente global. São necessários estudos que avaliem o impacto na saúde das mudanças climáticas, da redução na camada de ozônio, da radiação ultravioleta, da chuva ácida e aspectos da dinâmica populacional.[9] Alguns dos diferentes efeitos potenciais das mudanças climáticas na saúde ainda não foram documentados em estudos epidemiológicos. Entretanto, como as evidências de pequenas mudanças climáticas estão se acumulando ao redor do mundo, estudos epidemiológicos estão contribuindo com novos conhecimentos para esse campo.[10]

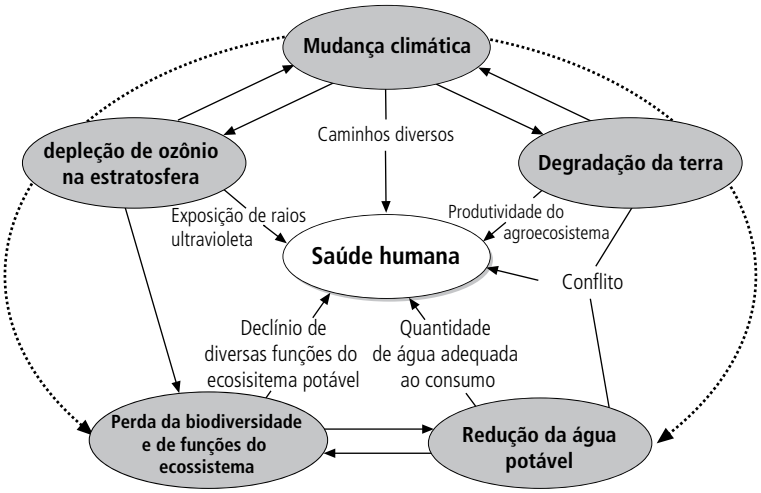
Tabela 9.2. Custos para a prevenção de danos pela poluição em três surtos de doenças, Japão[8] (em milhões de ienes ¥, equivalente a 1989)

Doença da poluição	Principal poluente	Custo para controlar a poluição	Custo dos danos da poluição			
			Dano à saúde	Dano aos seres humanos	Reparação ambiental	Total
Asma de Yokkaichi	SO_2, poluição atmosférica	14.800	21.000 (1.300)[a]	–	–	21.000
Doença de Minamata	Mercúrio, poluição da água	125	7.670	4.270	690	12.630
Doença Itai-Itai	Cádmio, poluição da água e do solo	600	740	880	890	2.510

[a] Baseado nos pagamentos atuais de compensação para uma parte da população. O valor maior é o que teria sido gasto para compensar todos os que foram afetados.

A Figura 9.1 mostra que os efeitos potenciais sobre a saúde são variados e que inúmeras abordagens epidemiológicas são necessárias para demonstrar as consequências das mudanças climáticas. O Painel Intergovernamental sobre Mudanças Climáti-

Figura 9.1. Como as mudanças climáticas afetam a saúde[10]



cas – um consórcio de cientistas coordenado pela Organização Meteorológica Mundial – publica regularmente avaliações do progresso das mudanças climáticas e seus efeitos. As contribuições da epidemiologia para as futuras pesquisas e avaliações estão listadas no quadro 9.2. Os epidemiologistas precisam documentar a associação entre clima e saúde para que sejam obtidas evidências mais precisas e convincentes, e fazer pesquisas usando diferentes cenários. Será necessário levar em consideração dinâmicas e projeções baseadas em diferentes modelos climáticos, relacionando saúde com clima em uma ampla gama de ambientes socioeconômicos. É necessário implementar sistemas de alerta específicos para as cidades e programas de controle de vetores. Padrões de subnutrição e obesidade – incluindo distribuição de alimentos e equidade – também devem ser estudados em maiores detalhes.

Exposição e dose

Conceitos gerais

Os estudos epidemiológicos sobre o efeito de fatores ambientais, frequentemente, lidam com fatores específicos que podem ser medidos quantitativamente. Os conceitos de exposição e dose são particularmente importantes na epidemiologia ambiental e ocupacional.

Quadro 9.2. Pesquisas epidemiológicas sobre os efeitos das mudanças climáticas na saúde

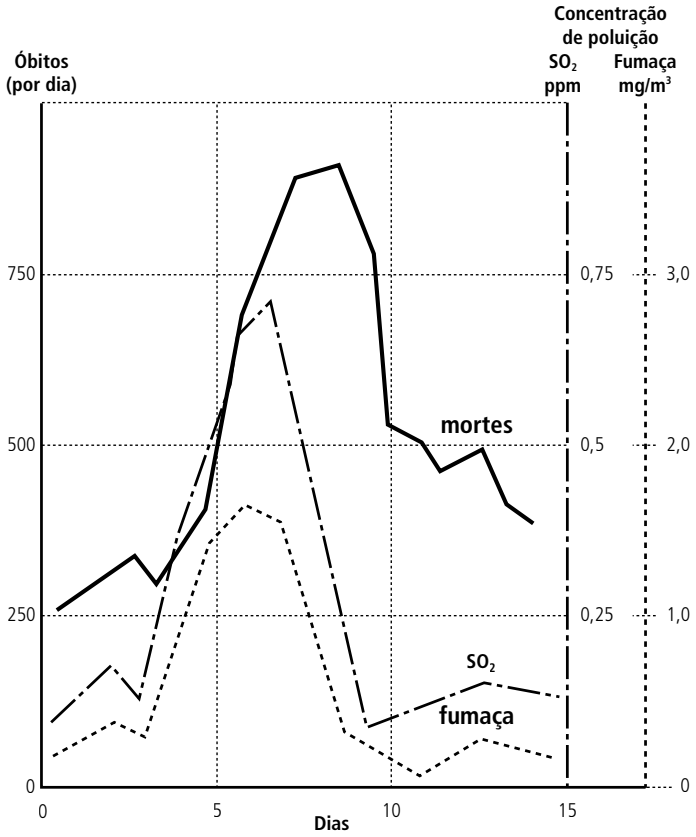
Os riscos emergentes em larga escala para a saúde das populações são:

- Mudança climática global
- Degradação das terras agricultáveis
- Depleção dos estoques pesqueiros

A exposição possui duas dimensões: nível e duração. Para fatores ambientais que causam efeitos agudos, mais ou menos imediatamente após o início da exposição, o nível atual da exposição irá determinar se o efeito vai ocorrer ou não (por exemplo, a "London smog epidemic" de mortes por doenças pulmonares e cardíacas, como mostra a Figura 9.2, é um dos primeiros grandes surtos de doença ambiental a ser documentado em detalhes).

Entretanto, muitos fatores ambientais produzem efeitos apenas após um longo período de exposição. Isso acontece com produtos químicos que se acumulam no organismo (por exemplo, cádmio) e outros agentes que tenham efeito cumulativo (por

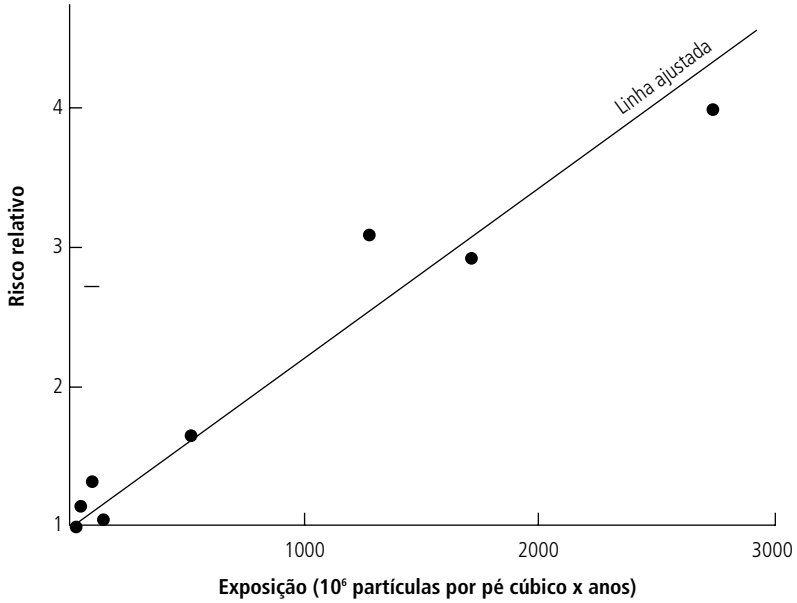
Figura 9.2. A "London smog epidemic", 12 dezembro 1952



exemplo, radiação ou ruído). Para esses agentes, o nível de exposição no passado e a duração da exposição são mais importantes do que os níveis atuais. A exposição total (ou dose externa) precisa ser estimada. Esta é frequentemente obtida de forma aproximada a partir do produto da duração pelo nível de exposição.

Em estudos epidemiológicos, vários tipos de estimativas de exposição e dose têm sido utilizados para quantificar a relação entre o fator ambiental e o nível de saúde da população. Por exemplo, na Figura 1.1 a exposição é expressa apenas em termos de nível de exposição (número de cigarros fumados por dia). A Tabela 5.2 mostra o efeito combinado da duração e do nível de exposição sobre a perda auditiva induzida pelo ruído. A dose externa também pode ser expressa como uma medida combinada, como por exemplo, maços/anos de cigarros fumados e fibras/ano (ou partículas/ano) para o nível de exposição ao asbesto no local de trabalho (Figura 9.3). Às vezes uma medida, como, por exemplo, o fluxo de trânsito por hora em um determinado local ou o consumo de petróleo por ano, é usada como indicadora da exposição à poluição do ar. Essas variáveis podem, também, ser consideradas como indicadores de "pressão" na hierarquia causal (Capítulo 5). Outros exemplos seriam o uso de pesticidas em uma área ou o número de crianças morando em residências que foram pintadas com tintas contendo chumbo.[13]

Figura 9.3. Relação entre exposição ao asbesto (partículas/ano) e risco relativo de câncer de pulmão[14]



Monitoração biológica

Se o fator ambiental em estudo é um agente químico, o nível de exposição e a dose podem ser estimados às vezes através da medida da sua concentração em fluídos orgânicos ou nos tecidos. Essa abordagem é chamada de monitoração biológica. Geralmente se utiliza a urina e o sangue para essa monitoração, mas para certos agentes químicos outros tecidos e fluídos podem ser de particular interesse: o cabelo é muito útil para o estudo da exposição ao metilmercúrio, através do consumo de pescados; a unha tem sido usada para estudar a exposição ao arsênico; a análise de fezes pode dar uma estimativa da

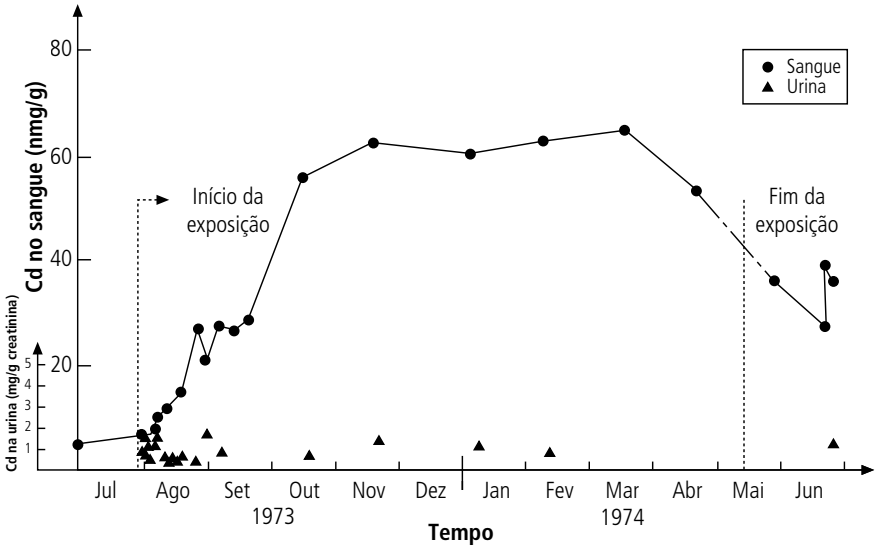
exposição recente a metais através da alimentação (particularmente chumbo e cádmio); o leite materno é um bom material para estudar a exposição a inseticidas organoclorados e outros hidrocarbonetos clorados, tais como, difenil policlorado e dioxinas; e biópsias de tecido adiposo, ossos, pulmão, fígado e rim podem ser usadas no estudo de pacientes com suspeita de envenenamento.

Interpretação dos dados biológicos

A interpretação dos dados da monitoração biológica requer um detalhado conhecimento da cinética e do metabolismo dos agentes químicos, incluindo dados sobre absorção, transporte, acumulação e excreção. Devido à rápida excreção de certos produtos químicos, apenas as exposições mais recentes podem ser medidas. Às vezes, um tecido ou fluído dá uma boa indicação de exposição recente, enquanto em outras ocasiões reflete a dose total. Uma vez que os agentes químicos têm que ser absorvidos para alcançar um indicador biológico, a dose medida é também conhecida como dose absorvida ou dose interna que, ao contrário da dose externa, é estimada a partir de medidas no ambiente.

Como um exemplo, a Figura 9.4 mostra um aumento rápido do cádmio no sangue nos primeiros meses após o início da exposição, enquanto nenhuma mudança é observada na urina.[15] Ainda, após uma exposição de longa duração, o cádmio urinário é um bom indicador da dose acumulada. Uma das questões de estudo deste capítulo propõe que o leitor pense em outros exemplos específicos.

Figura 9.4. Níveis séricos e urinários de cádmio durante o primeiro ano de exposição ocupacional



Medidas individuais *versus* medidas em grupo

Variação no tempo

As medidas individuais de exposição variam com o tempo. A frequência das medidas e o método usado para estimar a exposição ou a dose em um estudo epidemiológico requerem consideração cuidadosa. A estimativa usada deve ser válida (Capítulo 3)

e as medidas precisam ter um controle de qualidade que confirme a acurácia das medidas.

Variação na exposição

Há, também, variação na dose ou exposição entre os indivíduos. Devido a diferentes hábitos de trabalho ou a diferenças na distribuição local do poluente, mesmo pessoas trabalhando lado a lado em uma fábrica possuem diferentes níveis de exposição. Por exemplo, uma máquina pode liberar fumaça, enquanto outra não. Se a exposição ou dose for medida através da monitoração biológica, uma fonte adicional de variação é a diferença nas taxas individuais de absorção e excreção do agente químico. Até mesmo pessoas com doses externas iguais podem apresentar doses internas diferentes.

Distribuição

Um modo de apresentar a variação individual é através de curvas de distribuição (Capítulo 4). A distribuição das doses individuais dos agentes químicos é frequentemente assimétrica e geralmente se assemelha mais com a distribuição log-normal do que com a distribuição normal. Idealmente, a forma da distribuição deveria ser testada em todos os estudos epidemiológicos que obtivessem medidas quantitativas das doses. Se a distribuição for log-normal, a comparação entre os grupos deveria utilizar a média e o desvio padrão geométrico.

Outra alternativa é utilizar os percentis ou quartis (Capítulo 4). Por exemplo, ao avaliar a dose de chumbo em um grupo de crianças, a média pode ser menos interessante do que o percentual de crianças acima de um certo limite. Se um nível de 100 µg/l de chumbo no sangue é considerado o limite para os efeitos do chumbo no cérebro, então a média no grupo (por exemplo 70 µg/l) não fornece nenhuma indicação sobre o número de crianças que poderiam estar afetadas. É mais informativo saber que 25% das crianças apresentavam níveis de chumbo no sangue acima de 100 µg/l.

Medida de efeito

As mesmas considerações sobre a apresentação de médias e percentis são importantes para a medida de efeito. Há um interesse cada vez maior nos efeitos dos agentes químicos no ambiente sobre o desenvolvimento intelectual e comportamental das crianças. Em alguns estudos tem sido medido o Quociente de Inteligência (QI). As diferenças nas médias do QI entre os grupos geralmente são pequenas e o subgrupo de interesse especial seria o das crianças com um QI muito baixo. Entretanto, uma pequena queda na média do QI de 107 para 102, como no clássico estudo de Needleman e colaboradores[16] (Tabela 9.4), pode produzir um grande aumento na proporção de crianças com um QI abaixo de 70 (de 0,6% para 2%), o ponto de corte para retardo mental em crianças.

Dose populacional

Em estudos epidemiológicos sobre câncer causado por fatores ambientais ou ocupacionais, às vezes, é usada outra forma de apresentar o nível de exposição. É a dose populacional, calculada a partir da soma das doses individuais. Para a radiação, espera-se que uma dose populacional de 50 sievert (Sv) provoque um caso fatal de câncer. Se a dose populacional refere-se a 100 pessoas, cada uma com uma dose de 0,5 Sv, ou 10 mil pessoas com uma dose de 5 mSv, cada uma, o resultado será um caso fatal de câncer. Esse cálculo baseia-se na hipótese de que não há um limiar individual abaixo

do qual o risco de câncer equivale a zero e de que o risco de câncer aumenta linearmente com a dose. Entretanto, a variação da dose dentro do grupo pode ser grande e os indivíduos com as maiores doses terão, obviamente, maior risco individual de câncer em decorrência dessa exposição.

Tabela 9.4. Resultados na escala completa e nos subtestes na Escala de Inteligência de Wechsler (revisada) (WISC-R) para indivíduos com níveis baixos e elevados de mercúrio nos dentes[16]

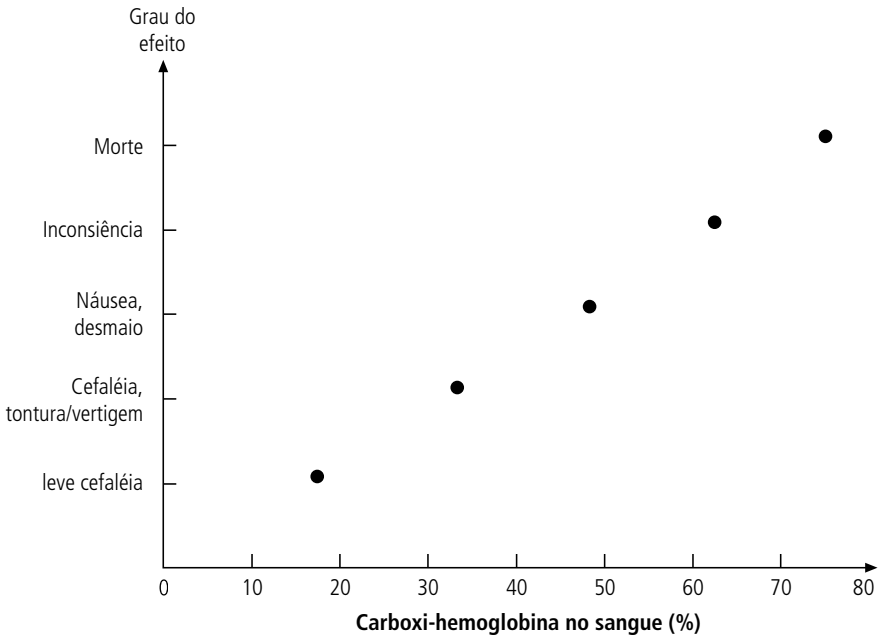
WISC-R	Chumbo baixo (<10 mg/kg) (média)	Chumbo elevado (>20 mg/kg) (média)	Valor de p (unicaudal)
QI: escala completa	106,6	102,1	0,03
QI verbal	103,9	99,3	0,03
Informação	10,5	9,4	0,04
Vocabulário	11,0	10,0	0,05
Contagem	10,6	9,3	0,02
Aritmética	10,4	10,1	0,49
Compreensão	11,0	10,2	0,08
Semelhanças	10,8	10,3	0,36
QI Desempenho	108,7	104,9	0,08
Completa um desenho	12,2	11,3	0,03
Arruma um desenho	11,3	10,8	0,38
Desenha bloco	11,0	10,3	0,15
Monta objeto	10,9	10,6	0,54
Símbolo	11,0	10,9	0,90
Quebra-cabeça	10,6	10,1	0,37

Relação dose-efeito

Para muitos fatores ambientais, o efeito varia desde uma pequena alteração fisiológica ou bioquímica até a doença grave ou morte, como explicado no Capítulo 2. Comumente, quanto maior a dose, mais grave ou intenso será o efeito. Essa relação entre dose e intensidade de efeito é chamada de relação dose-efeito (Figura 9.5), e pode ser estabelecida para um grupo ou para um indivíduo (dose média a partir da qual cada efeito ocorre). Para uma baixa dose de monóxido de carbono (CO) (medida pela carboxi-hemoglobina no sangue) uma leve dor de cabeça seria o único efeito, mas à medida que a dose aumenta, os efeitos do CO se tornam mais severos como mostra a Figura 9.5. Nem todos os indivíduos reagem da mesma maneira a uma dada exposição ambiental. Portanto, a relação dose-efeito para um indivíduo pode ser diferente daquela observada para o grupo.

A relação dose-efeito proporciona valiosas informações para o planejamento de estudos epidemiológicos. Alguns efeitos podem ser mais fáceis de medir que outros, e alguns podem ser de particular interesse para a saúde pública. A avaliação da mudança no sangue ou na urina, de marcadores biológicos, pode ser usada para avaliar alguns efeitos precoces como também exposições. Para o cádmio, por exemplo, o nível de proteínas de baixo peso molecular na urina é um bom marcador biológico dos efeitos precoces no rim.[15] A relação dose-efeito ajuda o pesquisador a definir o tamanho apropriado do estudo.

Figura 9.5. Relação dose-efeito



No estabelecimento de padrões de segurança, a relação dose-efeito também fornece informações úteis sobre os efeitos que devem ser prevenidos e sobre aqueles que podem ser usados para rastreamento. Se um padrão de segurança é estabelecido em um nível no qual os efeitos menos severos são prevenidos, é provável que os efeitos mais graves também sejam prevenidos, visto que ocorrem em doses maiores.

Relação dose-resposta

Em epidemiologia, a resposta é definida como a proporção de indivíduos expostos que desenvolvem um efeito específico. Teoricamente, a relação dose-resposta deveria ter uma forma de S ou uma distribuição cumulativa normal. Muitos exemplos de relação dose-resposta com esse formato têm sido observados nos estudos de epidemiologia ambiental e ocupacional. Em baixas doses quase ninguém sofre o efeito, em um nível elevado quase todos acabam sendo acometidos. Isso reflete a variabilidade na sensibilidade individual ao fator estudado.

A relação dose-resposta pode, em alguns casos, ser semelhante a uma linha reta, particularmente quando apenas uma pequena amplitude de baixa resposta está envolvida. Essa abordagem tem sido usada, por exemplo, para avaliar a associação entre risco de câncer e dose de asbesto (Figura 9.3) ou de tabagismo (Figura 1.1). A relação dose-resposta pode ser modificada por fatores como idade. Isso tem sido observado, por exemplo, na perda auditiva causada pelo ruído,[17] um dos efeitos mais comuns sobre a saúde no local de trabalho, onde pode ser demonstrada uma forte relação dose-resposta. (Tabela 5.2). A relação dose-resposta pode ser produzida por qualquer fator ambiental cuja exposição possa ser quantificada. Exemplos serão dados nas próximas seções.

Risco

Avaliação de risco

A avaliação de risco é um termo com inúmeras definições, mas a interpretação intuitiva é que se trata de uma forma de avaliar o risco para a saúde a partir de uma política, ação ou intervenção definida. A OMS tem produzido inúmeras recomendações e métodos para serem usados na avaliação de risco, principalmente em relação à segurança de produtos químicos.

Avaliação do impacto na saúde

A avaliação do impacto na saúde pode ser considerada como uma avaliação de risco centrada em uma população ou exposição específica, enquanto a avaliação de risco tem uma aplicação mais ampla, respondendo questões tais como: "Que tipo de risco à saúde pode causar um determinado agente químico em certas situações de exposição?". Atualmente, a avaliação de impacto na saúde é amplamente recomendada como um método para avaliar o valor potencial de diferentes ações e políticas preventivas.[18]

Manejo de risco

O termo manejo de risco se aplica ao planejamento e implementação de ações para reduzir ou eliminar riscos para a saúde.

Avaliação do impacto ambiental

Nos últimos anos, tem sido dada maior atenção para a avaliação do impacto ambiental (análise preditiva) e auditoria ambiental (análise da situação existente) de projetos de desenvolvimento agrícola e industrial. Esses procedimentos têm se tornado uma exigência legal em muitos países. O componente de saúde dessas avaliações é chamado de avaliação do impacto ambiental na saúde e é uma importante aplicação da análise epidemiológica na saúde ambiental. Tal avaliação é também usada para predizer os problemas de saúde que poderão advir do uso de novos agentes químicos ou tecnologias. Existem várias etapas em uma avaliação global de risco ambiental: (1) Identificar riscos ambientais para a saúde que a tecnologia ou projeto em estudo poderá originar; (2) Esses riscos são químicos?; (3) Se sim, que agentes químicos estão envolvidos?; (4) Existem riscos biológicos? (ver Tabela 9.1).

- Analisar o tipo de efeito sobre a saúde que cada agente poderá ocasionar (avaliação de risco). A informação poderá ser obtida em revisões sistemáticas da literatura científica para cada agente (de uma maneira similar às da revisão Cochrane de tratamentos para doenças específicas, como apontado no Capítulo 3), ou em avaliações internacionais de risco, tais como, Séries de Critérios de Saúde Ambiental ou Documento Síntese da Avaliação Internacional de Agentes Químicos publicados pela OMS, ou as séries de monografias publicadas pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) e, se necessário, complementando com estudos com pessoas expostas aos agentes em questão.
- Medir ou estimar o nível atual de exposição das pessoas potencialmente afetadas, incluindo a população geral e os trabalhadores. A avaliação da exposição humana deve levar em conta a monitoração ambiental, biológica, e informações relevantes sobre a história da exposição e tendências temporais.

As informações sobre a exposição em subgrupos são combinadas com relações dose-efeito e dose-resposta para cada agente, com o objetivo de calcular o provável risco à saúde da população.

Quadro 9.3. Exemplo: Avaliação de impacto à saúde

A avaliação do impacto da poluição do ar decorrente do trânsito, na Europa, é um exemplo de uma avaliação de impacto à saúde que teve grande impacto sobre políticas de saúde ambiental.[19] Os pesquisadores, baseados em dados de monitoração da qualidade do ar, de estimativas do número de pessoas expostas e relações de dose-resposta de estudos epidemiológicos, calcularam o número provável de mortes decorrentes desse tipo de poluição do ar (Tabela 9.5). Foi alarmante saber que o número de mortes devido à poluição era muito maior que o número de mortes por acidentes de trânsito. Esse estudo serviu de base para inúmeras políticas de controle de tráfego relacionadas à poluição do ar na Europa.

Uma análise similar foi realizada na Nova Zelândia[20] com uma menor razão de mortes decorrentes da poluição em relação a mortes por acidentes de trânsito (Tabela 9.5). Essa menor razão era esperada, uma vez que os níveis de poluição do ar, naquele país, são em geral menores do que os da Europa, e os acidentes de trânsito são mais comuns.

Tabela 9.5. Mortalidade devido à poluição do ar (para adultos ≥30 anos) e mortes por acidentes de trânsito (1996)

País	População (milhões)	Mortes por acidentes de trânsito (A)	Mortes pela poluição atmosférica decorrente do trânsito (B)	Razão B/A
França	58,3	8.919	17.629	2,0
Áustria	8,1	963	2.411	2,5
Suíça	7,1	597	1.762	3,0
Nova Zelândia	3,7	502	399	0,8

Estudos epidemiológicos podem também ser usados para medir diretamente o risco à saúde. O risco poderia ser apresentado como potencial aumento no risco relativo de certos efeitos sobre a saúde ou de aumento calculado no número de casos de certas doenças ou sintomas.

O uso de estimativas da carga da doença é de recente desenvolvimento nas avaliações de impacto em saúde. A OMS desenvolveu algumas ferramentas para serem usadas nessas análises, que se encontram na série de documentos Carga Ambiental das Doenças.[21] Os três passos na avaliação de manejo de risco são:

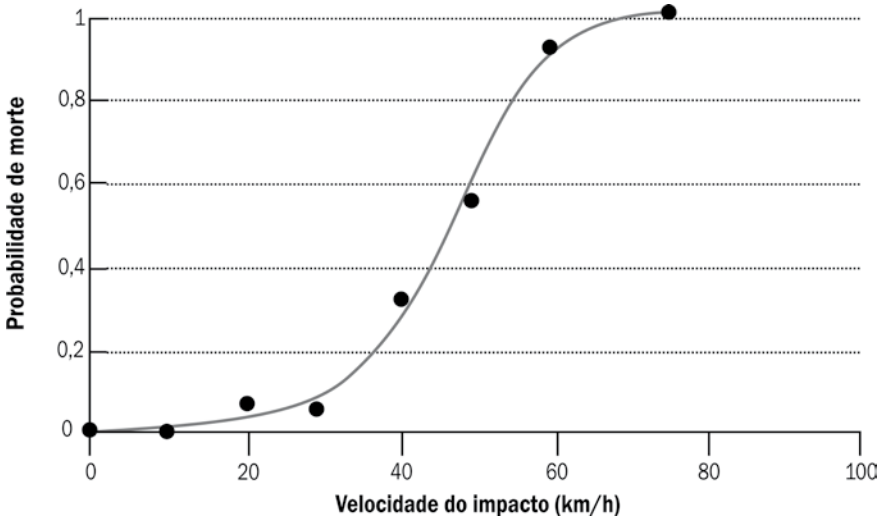
- Primeiro, a estimativa do risco à saúde deve ser avaliada em relação a um "risco aceitável" predeterminado ou em relação a outros riscos à saúde na mesma comunidade. Limites máximos de exposição, objetivos em saúde pública ou outras normas de proteção à saúde são frequentemente usados nesse processo. A questão fundamental é: há necessidade de desenvolver alguma ação preventiva visto que o risco estimado para a saúde é muito alto?
- Se é necessária uma ação preventiva, o próximo passo no manejo do risco é a redução da exposição. Isso pode envolver mudanças nos processos de eliminação de certos agentes, instalação de equipamentos para controle da poluição ou mudanças em projetos que sejam considerados perigosos.
- Finalmente, o manejo do risco também envolve a monitoração da exposição e dos riscos à saúde após a implementação das medidas de controle. É importante assegurar que o nível pretendido de proteção tenha sido alcançado e que qualquer medida adicional de proteção seja tomada sem atraso. Nessa fase do manejo do risco, a avaliação do nível de exposição no homem e os inquéritos epidemiológicos desempenham um papel importante.

Epidemiologia dos acidentes

Um tipo especial de análise epidemiológica que desempenha papel importante na saúde ambiental e ocupacional é a epidemiologia dos acidentes e violências. As lesões causadas pelos acidentes de trânsito estão aumentando em muitos países, sendo a principal causa de óbito e incapacidade entre jovens e crianças, com grande impacto em saúde pública.

As relações de dose-resposta também podem ser obtidas para os acidentes, quando a exposição ambiental é quantificada. Um exemplo é o risco de óbito em pedestres atropelados (Figura 9.6).

Figura 9.6. Risco de óbito entre pedestres de acordo com a velocidade do veículo[22]



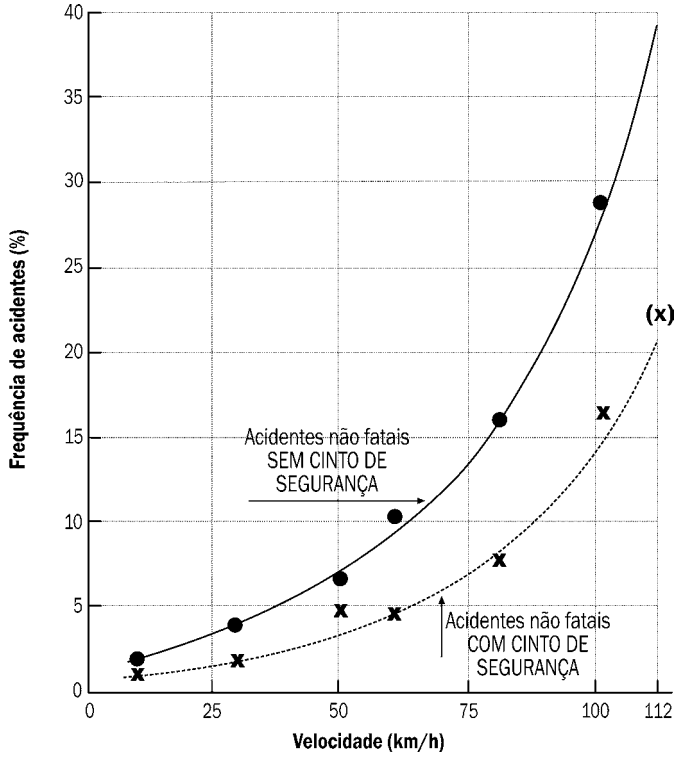
Lesões por acidentes de trânsito

Um clássico exemplo da epidemiologia dos acidentes em virtude de colisões com automóveis é a relação dose-resposta entre velocidade do veículo (dose) e a frequência das lesões (resposta) em motoristas com e sem cinto de segurança (Figura 9.7). Essa informação tem sido muito útil para a tomada de decisões a respeito de duas diferentes abordagens preventivas: redução da velocidade e uso do cinto de segurança.

Acidentes no local de trabalho

As lesões por acidentes estão entre os importantes problemas de saúde causados por fatores existentes no local de trabalho. Os fatores ambientais associados a esses acidentes geralmente são mais difíceis de serem identificados e quantificados do que aqueles que causam, por exemplo, envenenamento químico. Entretanto, aperfeiçoamentos tecnológicos e administrativos que ocorreram ao longo dos anos têm resultado em grandes reduções nas taxas de lesões ocupacionais na maioria dos países ricos (veja o banco de dados LABORSTA da Organização Internacional do Trabalho em Genebra).

Figura 9.7. Relação entre velocidade, uso do cinto de segurança e frequência das lesões em motoristas envolvidos em colisões[23]



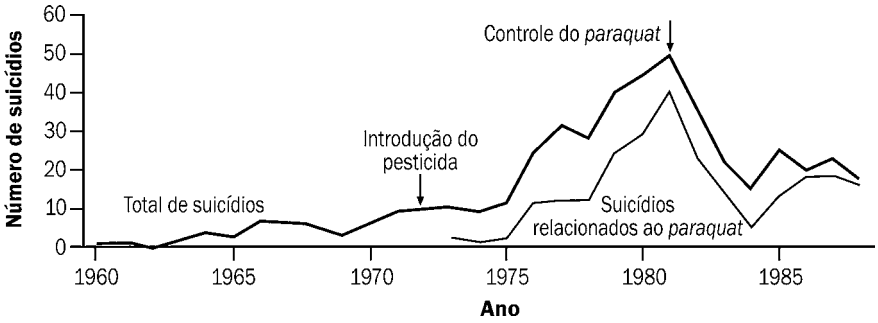
Violência

A violência é outro problema de saúde pública que tem sido identificado pelos estudos epidemiológicos realizados nas últimas décadas.[24] Em alguns países de renda alta, os homicídios são a principal causa de óbito entre jovens do sexo masculino, e a situação é ainda pior em alguns países de renda baixa e média. Por exemplo, o banco de dados da OMS sobre mortalidade mostra que no Brasil os homicídios são responsáveis por 40% dos óbitos em indivíduos do sexo masculino com idade entre 15 e 24 anos. As armas de fogo são frequentemente usadas para cometer homicídios, e em muitos países isso tem aumentado.

Suicídios

O suicídio é outra importante causa de óbito. Os fatores ambientais associados à intenção suicida são basicamente sociais ou econômicos,[24] mas a realização do suicídio depende também do acesso a métodos suicidas, que podem ser considerados como fatores ambientais. A Figura 9.8 mostra o dramático aumento no suicídio na Samoa Ocidental, após a introdução do pesticida *paraquat*, que é extremamente tóxico. O pesticida se tornou facilmente disponível nas comunidades, pois era usado nas plantações de banana. A incidência de suicídio diminuiu após a implantação de medidas de controle desse pesticida. Esse é um exemplo de como a simples contagem de casos incidentes pode claramente mostrar o efeito de intervenções preventivas.

Figura 9.8. Número de suicídios na Samoa Ocidental em relação ao uso do pesticida *paraquat*[24]



Características especiais da epidemiologia ambiental e ocupacional

Na saúde ambiental e ocupacional, a epidemiologia é usada para estabelecer:

- Etiologia
- História natural
- Nível de saúde da população
- O valor das intervenções e serviços de saúde.

Uma característica especial da epidemiologia ambiental é a base geográfica. A poluição da água, do ar e do solo está geralmente relacionada com áreas geográficas definidas. O mapeamento dos níveis ambientais ou exposições podem ser, portanto, ferramentas úteis em estudos epidemiológicos.

Os estudos em epidemiologia ambiental necessitam frequentemente de aproximações e modelagens para a quantificação das exposições, uma vez que medidas individuais das exposições são muito difíceis de serem obtidas. Análises com modelagens da qualidade do ar combinadas com o Sistema de Informação Geográfica (GIS) têm sido úteis em vários estudos sobre os efeitos na saúde da poluição do ar. Um exemplo de avaliação de exposição é o número de dias em que as concentrações de dióxido de nitrogênio excederam os diferentes pontos de corte, e o número de pessoas expostas em diferentes localidades de uma cidade a partir de dados censitários.

Estabelecendo padrões de segurança

Relações de dose-efeito e dose-resposta são importantes na epidemiologia ocupacional e ambiental, pois fornecem informação essencial para o estabelecimento de padrões de segurança. A relação dose-efeito pode ser usada para decidir qual efeito é mais importante prevenir. Uma vez que uma decisão seja tomada, no que diz respeito ao nível aceitável de resposta, a relação dose-resposta fornece a dose máxima que seria aceitável. Usando essa abordagem, a OMS tem desenvolvido uma série de normas para a qualidade da água,[25 26] do ar,[27] e limites máximos de exposição ocupacional.[28] Em resposta ao acidente nuclear na usina de Chernobyl foram também desenvolvidas normas para a contaminação de alimentos pela radiação. Para muitos fatores am-

bientais, os dados disponíveis são insuficientes para permitir o estabelecimento de padrões com alguma precisão, e a experiência prática ou de outras pessoas torna-se a base dos padrões de segurança. Estudos epidemiológicos mais aprofundados são necessários para fornecer informações adicionais sobre as relações dose-resposta

Medindo a exposição no passado

Uma característica especial da maioria dos estudos etiológicos em epidemiologia ocupacional é o uso de registros das empresas e dos sindicatos para identificar indivíduos que foram expostos no passado a certo tipo de agente ou de trabalho (Capítulo 3). Com a ajuda desses registros, podem ser realizados estudos de coorte retrospectiva. Muitas associações entre exposições ocupacionais e danos à saúde foram identificadas dessa maneira.

Efeito do trabalhador sadio em estudos ocupacionais

Os estudos em epidemiologia ocupacional incluem frequentemente apenas homens saudáveis. Assim o grupo de trabalhadores expostos apresenta menor taxa de mortalidade geral em relação ao mesmo grupo etário na população geral. Essa mortalidade menor é chamada de efeito do trabalhador sadio,[30] o qual deve ser levada em consideração sempre que a taxa de mortalidade em um grupo de trabalhadores for comparada com a da população geral. Frequentemente, a taxa de mortalidade entre trabalhadores sadios é de 70% a 90% daquela observada na população geral. A diferença ocorre devido à presença de pessoas doentes e incapacitadas na população não trabalhadora, que geralmente apresentam maiores taxas de mortalidade.

Desafio continuado para os epidemiologistas

Este capítulo apontou a contribuição significativa de vários agentes ambientais e ocupacionais para a carga global de doenças. Estudos epidemiológicos nessa área têm contribuído com informações essenciais para as políticas de saúde e as estratégias de prevenção adotadas atualmente em países de renda alta. Atualmente, os epidemiologistas enfrentam o desafio de produzir evidências sobre a necessidade de estratégias similares nos países de rendas baixa e média.

As prioridades em políticas de saúde muitas vezes são dirigidas pela "mentalidade de contar corpos", ou seja, os óbitos causados por certos agentes têm de ser identificados antes que qualquer ação seja tomada. Isto porque muitos agentes ambientais e ocupacionais estão relacionados à atividade econômica, onde a preocupação com o custo é alta, a adoção de ações preventivas nessa área é frequentemente controversa. A epidemiologia pode fornecer as bases para a adoção de políticas ambientais e em saúde que sejam baseadas em evidências.

Existe controvérsia em temas ambientais, tais como, mudanças climáticas – onde as evidências são limitadas –, mas é necessário que ações sejam tomadas agora para prevenir futuros danos à saúde. Existem muitas oportunidades para importantes e interessantes pesquisas em saúde ocupacional e ambiental, e o espaço está aberto para abordagens originais e criativas.

Questões para estudo

9.1 (a) Na Tabela 9.1, quais grupos etários são mais suscetíveis aos efeitos do chumbo ?
(b) Qual efeito é o mais sensível indicador de exposição ao chumbo?

9.2 (a) Qual é o resultado do aumento da dose externa na Figura 9.3?
(b) Por que a dose de asbesto é frequentemente calculada como partícula/ano ou fibra/ano ?

9.3 Escolha uma substância tóxica ao ambiente e faça uma busca na internet para meios de monitoração biológica potenciais que indiquem exposições recentes e cumulativas no longo prazo.

9.4 Você é uma autoridade de saúde pública em uma cidade de porte médio com um grande número de indústrias. Os trabalhadores nessas indústrias recebem cuidados médicos através de um sistema de seguro saúde padronizado, o que significa que os que estão na ativa e os aposentados recebem cuidados médicos no mesmo hospital. Um médico do hospital alerta para o elevado número de casos de câncer de pulmão entre os trabalhadores. Como você desenharia um estudo inicial para investigar a associação potencial entre exposição ocupacional e câncer de pulmão?

9.5 Como uma análise epidemiológica da epidemia de mortes por doenças cardíacas e pulmonares em 1952 (Figura 9.2) poderia determinar que a epidemia foi de fato decorrente do *smog*?

9.6 O que é o efeito do trabalhador sadio e como este introduz viéses em estudos de epidemiologia ocupacional?

9.7 Sugira questões de pesquisa nas quais o Sistema de Informação Geográfica (GIS) pode ser uma ferramenta útil para a avaliação da exposição em epidemiologia ambiental.

9.8 Descreva situações de risco para acidentes em sua vida diária, para as quais foram desenvolvidos métodos preventivos com base em estudos epidemiológicos.

Referências

1. *Health and environment in sustainable development.* Document WHO/EHG/ 97.8. Geneva, World Health Organization, 1997.

2. Smith KR, Corvalan CF, Kjellstrom T. How much ill health is attributable to environmental factors? *Epidemiology* 1999;10:573-84.

3. Pruess-Ustun A, Corvalan C. *Preventing disease through healthy environments. Towards an estimate of the environmental burden of disease.* Geneva, World Health Organization, 2006.

4. Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 100 ug/l. *N Engl J Med* 2003;348:1517-26.

5. Meyer PA, Pivetz T, Dignam TA, Homa DM, Schoonover J, Brody D. Surveillance for elevated blood lead levels among children in the United States, 1997-2000. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1-21.

6. *Inorganic lead.* (Environmental Health Criteria, No. 165). Geneva, World Health Organization, 1995.

7. Kjellström T, Lodh M, Mcmichael T, et al. Air and water pollution; burden and

strategies for control. In: Jamison DT, Breamn JG, Measham AR, Alieyne G, Claeson M, Evans DB, et al. eds. *Disease control priorities in developing countries.* New York, Oxford University Press, 2006;817-832.

8. Study Croup for Global Environment and Economics, Office of Planning and Research, *Pollution in Japan—Our Tragic Experience.* Tokyo, Japan Environment Agency, 1991.

9. Mcmichael AJ. *Human frontiers, environments and disease: past patterns, uncertain futures.* Cambridge, Cambridge University Press, 2001.

10. McMichael AJ, Campbell-Lendrum DH, Corvalan CF, Ebi KL, Githeko AK, Scheraga JD, et al. *Climate change and human health, risks and responses.* Geneva, World Health Organization, 2003.

11. Sunyer J, Grimault T. Global climate change, widening health inequalities and epidemics. *Int J Epidemiol* 2006;35:213-6.

12. United Kingdom Ministry of Health. *Mortality and morbidity during the London fog of December* 1952. London, Her Majesty's Stationery Office, 1954.

13. Children's health and the environment in North America. Geneva, World Health Organization.

14. Mcdonald JC, et al. Chrysolite Fibre Concentration and Lung Cancer Mortality: A Preliminary Report. In: Wagner, JC ed. *Biological Effects Of Mineral fibres.* Vol. *2.* (IARC Scientific Publications, No. 30), Lyons, international Agency for Research on Cancer, 1980;811-817.

15. Cadmium: environmental aspects. (Environmental health criteria No, 134). Geneva, World Health Organization. 1992.

16. Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, Reed R, Peresie H, Maher C, Barrett P. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 1979;300:689-95;

17. Noise. (Environmental Health Criteria, No. 12). Geneva, World Health Organization, 1980.

18. Dora C, Racioppi F. Including health in transport policy agendas: the role of health impact assessment analyses and procedures in the European experience. *Bull World Health Organ* 2003;81:399-403,

19. Kunzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, et al. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000;356:795-801.

20. Fisher G, Rolfe KA, Kjellstrom T, Woodward A, Hales S, Sturman AP, et al. Health effects due to motor vehicle pollution in New Zealand: Report to the Ministry of Transport. 2002:1-72.

21. Introduction and methods - Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Geneva, World Health Organization, 2003 http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/.

22. Peden M, Sarfiled R, Sleet D, Mohan D, Hyder AA, Jarawan E, eds. *World report on road traffic injury prevention.* Geneva, World Health Organization, 2004.

23. Bohlin NI. A statistical analysis of 28 000 accident cases with emphasis on occupant restraint value. *SAE transactions* 1967;76:2981-994.

24. Krug EG, Dahlber LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R, eds. *World report on violence and health.* Geneva. World Health Organization, 2002.

25. Scoggins A, Kjellstrom T, Fisher G, Connor J, Gimson N. Spatial analysis of annual air pollution exposure and mortality. *Sci Total Environ* 2004;321:71-85,

26. *Guidelines for drinking-water quality.* Vol. 1, Recommendations. Geneva, World Health Organization, 2004.

27. *Air quality guidelines for Europe.* (Regional Publications, European Series, No. 23) Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 1987.

28. Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals: report of a WHO Study Group. *WHO Tech Rep Series* 1980:647.

29. *Derived intervention levels for radionuclides in food. Guidelines for application after widespread radioactive contamination.* Geneva, World Health Organization, 1988.

30. Mcmichael AJ. Standardized mortality ratios and the "healthy worker effect": scratching beneath the surface, J *Occup Med* 1976;18:165-8.

Capítulo 10

Epidemiologia, política de saúde e planejamento

Mensagens-chave

- A epidemiologia fornece informações para o desenvolvimento, implementação e avaliação de políticas de saúde e de planejamento.
- A epidemiologia pode ser útil para temas relacionados a políticas de saúde.
- É necessário refinar as técnicas para a avaliação de intervenções em políticas de saúde.
- O planejamento em saúde é um ciclo que deve incorporar a avaliação contínua da efetividade.

Introdução

A pesquisa epidemiológica só alcança o seu valor integral quando ela se traduz em políticas de saúde com o planejamento e implementação de programas de prevenção e controle de doenças ou agravos. Como se tem visto, há um atraso entre a aquisição do conhecimento e a sua utilização por planejadores e tomadores de decisão. Neste capítulo, será descrito como o conhecimento epidemiológico informa os planejadores e tomadores de decisão em políticas de saúde. Os princípios são os mesmos em uma ampla gama de atividades, indo desde a implementação de programas até a avaliação de serviços de saúde. Inicialmente, serão apresentadas algumas definições.

Política de saúde

A política de saúde engloba ações de promoção a saúde que cobrem os determinantes sociais, econômicos e ambientais da saúde. A política de saúde pode ser vista como um conjunto de decisões sobre os objetivos estratégicos para o setor saúde e os meios para alcançar esses objetivos. A política é expressa em normas, práticas, regulamentos e leis que afetam a saúde da população e que em conjunto dão formato, direção e consistência às decisões tomadas ao longo do tempo.

Planejamento em saúde

O planejamento dos serviços de saúde é o processo de identificar objetivos-chave e escolher uma das maneiras de alcançá-los. Enquanto o processo implica um conjunto racional de ações, a realidade do planejamento é frequentemente imprevisível (Quadro 10.5).

Avaliação

A avaliação é o processo de determinar – tão sistemática e objetivamente quanto possível – a relevância, efetividade, eficiência e impacto de atividades, em relação a

objetivos previamente combinados. A avaliação de intervenções específicas está bem avançada; é muito mais difícil e controverso, determinar e comparar o desempenho global de sistemas de saúde.[1]

O epidemiologista trabalha com outras especialidades para informar a comunidade e os tomadores de decisão a respeito de quais escolhas podem ser feitas e quais são os prováveis desfechos e custos.

Política de saúde

Política pública é a soma de decisões que constroem a sociedade. A política pública fornece estrutura para o desenvolvimento de, por exemplo, produção agrícola e industrial, administração de corporações e serviços de saúde. A política pública determina a amplitude de opções que as organizações e os indivíduos dispõem para tomar as suas decisões, e assim influenciar diretamente o ambiente e os padrões de vida. Política pública é o maior determinante da saúde de uma população.

A política de saúde é frequentemente considerada em um sentido restrito, referindo-se a assuntos de cuidados médicos e à organização dos serviços de atenção à saúde. Entretanto, a saúde é influenciada por uma ampla gama de decisões políticas, não apenas aquelas no campo médico ou da saúde. Uma verdadeira política de saúde deveria, portanto, fornecer uma estrutura para ações de promoção à saúde, englobando os determinantes sociais, econômicos e ambientais da saúde.

Quadro 10.1. Fatores responsáveis pelo sucesso na formulação de políticas[2]

A elaboração de políticas que tenham sucesso necessita de:

- um cargo com alto nível político, que desenvolva uma estrutura política em nível nacional;
- um núcleo de cientistas, que estimem as necessidades em saúde, lutem pela ação e desenvolvam em nível nacional, políticas e planejamento;
- colaboração internacional que forneça suporte técnico e político;
- ampla consulta durante a redação e revisão das políticas até que sejam adotadas;
- consciência de que o processo de consulta pode ser tão importante quanto o conteúdo da geração de suporte;
- desenvolvimento e implementação de uma consistente estratégia de comunicação para todas as etapas do processo;
- visão clara de um pequeno conjunto de desfechos, relacionados com os objetivos.

A influência da epidemiologia

Se a epidemiologia pretende prevenir e controlar as doenças, os resultados dos estudos epidemiológicos deveriam influenciar as políticas públicas. Até os dias de hoje, a epidemiologia não tem preenchido o seu potencial nesse campo, e existem apenas poucas áreas onde a pesquisa epidemiológica tem sido amplamente utilizada. Entretanto, a importância da epidemiologia na tomada de decisões está sendo cada vez mais reconhecida (Quadro 10.1).

A influência da epidemiologia é frequentemente mediada pela opinião pública. Os tomadores de decisão em muitos países respondem comumente à opinião pública ao invés de conduzi-la. O aumento do interesse da mídia pela pesquisa epidemiológica tem aumentado a conscientização pública sobre o assunto. A epidemiologia é frequentemente um fator que influencia a política pública, mas não é a única a fazê-lo.

Uma das grandes dificuldades para a aplicação da epidemiologia nas políticas públicas é a necessidade de fazer julgamentos sobre as causas das doenças e decidir sobre o que fazer quando as evidências são incompletas. Alguns epidemiologistas acreditam que o seu papel deveria ser limitado à pesquisa epidemiológica, enquanto outros consideram o envolvimento de forma direta somente na aplicação dos resultados nas políticas públicas. Essa diferença reflete preferências pessoais, sociais e culturais. Se um tema em saúde é controverso – e a maioria é – os epidemiologistas que estão envolvidos na área das políticas públicas poderão ser acusados de unilaterali-

dade. Mas, a alternativa seria negligenciar as implicações da pesquisa epidemiológica para a saúde pública.

Na aplicação da epidemiologia nas políticas públicas em um país é necessário decidir a relevância de pesquisas feitas em outros países. Normalmente é impossível – e provavelmente desnecessário – repetir a maioria dos estudos. Entretanto, são necessárias algumas evidências locais antes que os tomadores de decisão aceitem os argumentos de que é necessário mudar a política ou implementar uma intervenção de custo elevado. A evidência local produz uma "contagem de corpos" que pode criar o impacto para as mudanças preventivas.

Estruturando a política de saúde

Na estruturação da política de saúde, as comparações de mortalidade e incapacidade ajudam a:

- avaliar os efeitos de desfechos não fatais sobre a saúde da população;
- qualificar o debate sobre as prioridades no planejamento dos serviços de saúde, pesquisa e desenvolvimento do setor saúde.[3]

O uso de medidas, como anos de vida, ajustadas para a incapacidade (DALY) facilita a avaliação e o planejamento de programas, pois elas levam em consideração tanto a mortalidade quanto a morbidade. Mudanças em qualquer um dos parâmetros são refletidas de maneira padronizada, podendo ser utilizadas para acompanhar as mudanças ao longo do tempo (Capítulo 2).

Quase todas as políticas públicas afetam a saúde. Decisões políticas de uma ampla gama de agências – tanto governamentais como não governamentais – têm um impacto significativo sobre a saúde. É necessário ter preocupação com a saúde e a equidade em todas as áreas da política pública, como:

- políticas agrícolas que influenciam a disponibilidade, o preço e a qualidade da carne e dos laticínios;
- políticas fiscais e campanhas influenciam o preço e a disponibilidade de cigarros ou alimentos saudáveis tais como as frutas;
- políticas de transporte influenciam a poluição do ar nas áreas urbanas e o risco de acidentes de trânsito.

Essa abordagem das políticas sociais contrasta com muitas políticas de saúde, que têm sido centradas predominantemente no indivíduo ou em grupos e têm dado pouca atenção para a ação em nível populacional.

O Ottawa Charter for Health Promotion (1985) – alega que a saúde é influenciada por um grande número de decisões políticas.[4] O gráfico torna claro que a política de saúde não é responsabilidade apenas dos departamentos de saúde. O Bangkok Charter for Health Promotion in a Globalized World (2005) indica que a promoção da saúde depende do empoderamento de todos os setores, levando em consideração as influências globais sobre a saúde.[5] (Quadro 10.2)

Um objetivo da política pública de saúde é a promoção da saúde, que implica capacitar as pessoas a ter maior controle sobre a própria saúde e a melhorá-la. Cada indivíduo desempenha um papel para que sejam alcançados os objetivos da política de saúde.

Quadro 10.2. Bangkok Charter for Health Promotion[5]

O Bangkok Charter for Health Promotion convoca todos os setores da sociedade a:

- **lutar** por uma saúde baseada nos direitos humanos e na solidariedade;
- **investir** em políticas sustentáveis, ações e infraestrutura voltados para os determinantes da saúde;
- **fomentar** a capacidade de desenvolver políticas, lideranças, práticas de promoção da saúde, transferência de conhecimento e de pesquisas;
- **regular e legislar** para assegurar alto nível de proteção, de saúde e bem-estar para todos os indivíduos;
- **construir alianças** com o setor público, privado, organizações não governamentais, internacionais e a sociedade civil para criar ações sustentáveis.

Os quatro compromissos-chave necessários para que seja feita a promoção da saúde devem ser:

- um ponto central na agenda de desenvolvimento global;
- de responsabilidade central de todos os governos;
- um ponto-chave nas comunidades e na sociedade civil
- um requisito para as boas práticas corporativas.

Política de saúde na prática

O intervalo de tempo para a aplicação da pesquisa epidemiológica na política de saúde varia, especialmente com as doenças crônicas, e pode ser medido em décadas ao invés de anos. O quadro 10.3 aponta os achados das pesquisas sobre doença coronariana

Quadro 10.3. Evolução da política nacional: doença coronariana

No início dos anos 1950, foi reconhecida a importância da doença coronariana para a saúde pública, apesar de pouco se saber sobre os seus fatores de risco. Entretanto, a relação entre colesterol sérico e doença coronariana foi suspeitada com base em alguns estudos experimentais com animais e anatomopatológicos que demonstravam que o colesterol era o principal componente das lesões ateroscleróticas em humanos. Estudos internacionais começaram a explorar o papel da gordura na dieta na década de 1950, e os grandes estudos de coorte começaram. Ao final dos anos 1950 já havia um acúmulo de evidências oriundas de estudos observacionais sobre a importância do colesterol sérico elevado, hipertensão e tabagismo como os principais fatores de risco para doença coronariana.

Os estudos observacionais foram complementados na década de 1960, pelos primeiros ensaios clínicos que testaram o efeito da mudança na dieta sobre a taxa de doença coronariana. Muitos desses estudos apresentaram problemas metodológicos e nenhum deles produziu um efeito convincente em nível individual, apesar das tendências serem consistentes. Logo se percebeu que ensaios clínicos com fatores dietéticos para a doença coronariana eram impraticáveis e a atenção se voltou para o efeito de drogas que reduziam a pressão arterial e o colesterol sérico.

A partir de uma perspectiva política, foram feitas muitas declarações oficiais, começando em 1960, com a primeira declaração da Associação Americana de Cardiologia. Em 1985, a Conferência para o Desenvolvimento de um Consenso Nacional nos Estados Unidos enfatizou a prevenção da doença coronariana, principalmente através da redução do colesterol sérico tanto em indivíduos de alto risco como na população em geral. Esse programa incluiu uma campanha nacional de educação sobre os altos níveis de colesterol, um programa de padronização dos laboratórios e esforços para reduzir o nível de colesterol através de estratégias dirigidas à população e aos grupos de alto risco.

Em 2003, o Centro para o Controle de Doenças (CDC) desenvolveu um amplo plano de ação para a promoção de um coração saudável. O objetivo desse plano foi traçar uma estratégia que, através da colaboração com agências de saúde pública, parceiros e o público em geral, promovesse a prevenção da doença coronariana e acidente vascular isquêmico ao longo das próximas duas décadas.

Foram necessários mais de 50 anos para que uma ampla política de prevenção e controle da doença coronariana e do acidente vascular isquêmico fosse iniciada nos Estados Unidos. Entretanto, a ênfase da política pública sobre a doença coronariana ainda é baseada na tentativa de mudar o comportamento individual, tanto dos profissionais de saúde como do público em geral.

e a consequente política adotada nos Estados Unidos. Esse exemplo mostra os passos na evolução da política pública em paralelo ao planejamento da atenção à saúde, que será discutido adiante, neste capítulo.

Na maioria dos países, tem sido dada pouca atenção para os programas de longo prazo baseados nas comunidades e menos ainda para o estímulo de hábitos alimentares saudáveis, atividade física ou para a interrupção do tabagismo no nível da população. Entretanto, a doença coronariana foi a primeira doença não transmissível a receber tal atenção, tanto dos pesquisadores como dos tomadores de decisão. É possível que ações mais rápidas sejam adotadas para controlar outras importantes doenças não transmissíveis com base na experiência adquirida, no controle do uso de tabaco. (Quadro 10.4)

Para as doenças transmissíveis, a ação frequentemente tem sido mais rápida, pois as epidemias por doenças infecciosas são consideradas uma ameaça mais imediata à nação e à economia. A SARA, que afetou apenas 8 mil indivíduos causando 1.300 óbitos, custou entre 30 a 140 bilhões de dólares. As viagens e o comércio foram seriamente afetados pelo medo da infecção, e programas de prevenção caros foram implementados em muitos países. Recursos foram rapidamente investidos no desenvolvimento de mecanismos de alerta e resposta, e o Regulamento Sanitário Internacional (ver Quadro 7.2) foi revisado. Epidemiologistas, trabalhando em conjunto com inúmeros parceiros, foram cruciais nos esforços para controlar essa epidemia.

Quadro 10.4. Evolução da política global: modelo para Convenção para o Controle do Tabaco

Globalmente, importantes progressos têm sido alcançados no controle ao tabaco – o mais importante fator de risco prevenível de doenças crônicas –, e dão um bom exemplo da maneira como os países podem usar o conhecimento epidemiológico para alcançar as mudanças. As evidências epidemiológicas sobre os malefícios do tabaco levaram, recentemente, à convenção de um modelo (ou proposta) para o Controle do Tabaco em Fevereiro de 2006, o primeiro tratado de saúde a ser adotado pelos países membros da OMS. Ao final de 2006, 142 países – representando 77% da população mundial – já haviam ratificado a Convenção.

Uma efetiva prevenção primordial – o que quer dizer proibição da promoção do cigarro, evitando que as pessoas se tornem fumantes –, necessita uma forte regulamentação governamental e políticas fiscais.[6] Esse modelo de Convenção foi desenvolvido em resposta à globalização da epidemia do tabagismo. Essa epidemia foi exacerbada por inúmeros fatores, incluindo a liberalização do comércio, investimento estrangeiro direto, marketing global, propaganda transnacional do tabaco, promoções, patrocínios, e contrabando e falsificação internacional de cigarros. Essa Convenção representa uma importante mudança ao desenvolver estratégias de regulação de substâncias que causam dependência. Ao contrário dos tratados anteriores de controle de drogas, a Convenção foca tanto a redução da demanda como a produção. O sucesso na implementação dessa Convenção ajudará a salvar milhões de vidas.

Planejamento em saúde

Nesta seção, será apresentado o processo de planejar e avaliar uma intervenção em saúde dirigida a uma doença específica. O mesmo processo deveria ser adotado em intervenções mais amplas, tais como o desenvolvimento de um programa nacional de atenção ao idoso, ou de uma nova abordagem para a atenção primária à saúde em áreas rurais.

O uso sistemático dos princípios e métodos epidemiológicos para o planejamento e avaliação dos serviços de saúde é um importante aspecto da epidemiologia moderna, indo da avaliação do benefício de um tratamento específico até a avaliação geral do desempenho dos serviços de saúde. O objetivo final – que talvez não seja realístico – seria o desenvolvimento de um processo transparente para o estabelecimento de prioridades e a alocação dos escassos recursos para os cuidados com a saúde.

Em virtude dos limitados recursos disponíveis para a atenção à saúde em todos os países é necessário escolher entre as estratégias propostas para melhorar a saúde (ver Capítulo 6). Nos países mais pobres, poucos dólares por indivíduo estão disponíveis para os serviços públicos de saúde. Consequentemente, os indivíduos ou suas famílias

cobrem a maior parte dos custos com os serviços de saúde. Em direção oposta, nos Estados Unidos, cada indivíduo gasta anualmente cerca de 5.600 dólares com serviços de saúde.

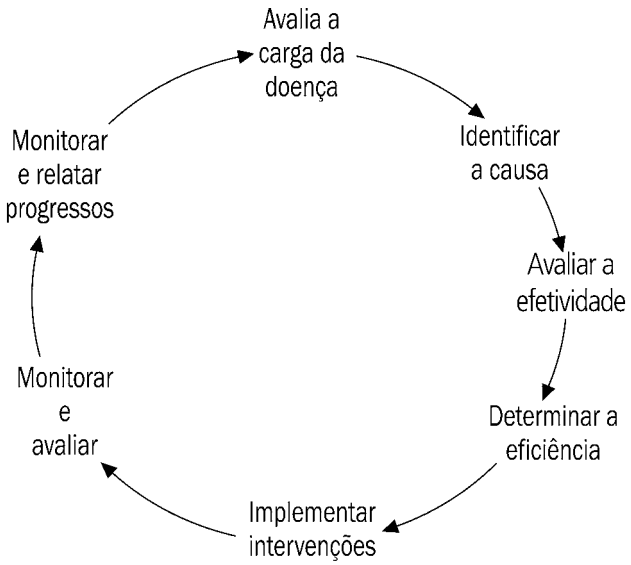
O ciclo do planejamento

A Figura 10.1 mostra os passos envolvidos no planejamento dos cuidados em saúde e fornece uma estrutura útil para assegurar que toda a informação requerida pelos tomadores de decisão seja identificada. O processo é cíclico e os passos são os seguintes:

- avaliação da carga da doença;
- identificação das causas da doença;
- avaliação da efetividade das intervenções existentes;
- determinação da eficiência;
- implementação das intervenções;
- monitoração das atividades e avaliação dos progressos.

Normalmente, apenas uma parte da informação necessária para a tomada de decisão está disponível e precisa ser sempre avaliada criticamente. Se a informação

Figura 10.1. Ciclo do planejamento em saúde



for insuficiente, novos dados devem ser coletados para assegurar que a tomada de decisões seja feita de maneira racional. Isso pode ser aplicado a outros pontos relacionados com a política de saúde. Entretanto, é necessário ter cautela (Quadro 10.5)[7].

A epidemiologia está envolvida em todos os estágios do planejamento. A natureza cíclica do processo indica a importância da monitoração e da avaliação para determinar se uma intervenção alcançou o efeito desejado. O processo é repetitivo porque cada ciclo da intervenção tem um pequeno impacto sobre a carga de doença, sendo necessárias repetidas intervenções.

Um exemplo simplificado do ciclo do planejamento é sua estrutura passo a passo (Figura 10.2). Essa abordagem – desenvolvida pela OMS no contexto das doenças crônicas –, também é relevante para outros tópicos em saúde.

Avaliando a carga da doença

A medida do nível de saúde na comunidade é o primeiro passo no processo de planejamento. Onde não existe informação disponível, informação simples sobre a prevalência dos principais fatores de risco para as doenças – especialmente aqueles que são os mais frequentes, que sejam modificáveis e relacionados com a ocorrência de doenças crônicas –, ela pode ser coletada usando a abordagem passo a passo para a vigilância (Quadro 10.6) e pode ser suficiente para o início de uma resposta planejada a essas doenças.

Quadro 10.5. Cautela: a realidade do planejamento

A maioria dos modelos de planejamento inclui uma estrutura sequencial, assumindo uma abordagem racional e por etapas. Enquanto a estrutura sequencial tem a vantagem de oferecer um processo racional, incluindo múltiplas disciplinas em um aceitável curso de ação, ela não resolve as dificuldades encontradas no planejamento de programas de prevenção e controle de doenças. A realidade é que a ação em saúde pública é incremental, oportunística, e mudanças de direção podem ocorrer constantemente.

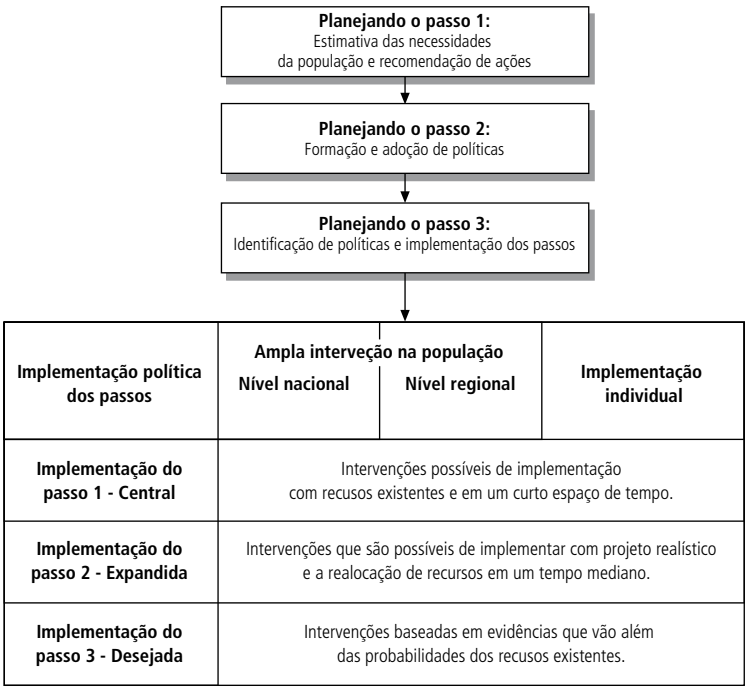
A prioridade dada a diferentes programas de saúde é parcialmente decorrente de um amplo clima político. É importante identificar – e de preferência predizer – o clima político nacional ou regional e aproveitar as oportunidades para avançar em saúde.

As prioridades individuais de líderes políticos podem ser dramaticamente moldadas por experiências privadas. Existem muitos exemplos de líderes que, depois de serem afetados por uma doença, posteriormente tornaram a doença uma prioridade nacional. Essas pessoas podem ser importantes aliadas para uma mudança.

Mortalidade e morbidade

O processo de avaliação da carga de doença deveria incluir indicadores que avaliassem amplamente os efeitos da doença sobre a sociedade. Os dados de mortalidade refletem apenas um aspecto da saúde e são de valor limitado para condições que raramente são fatais. Medidas de morbidade refletem outro importante aspecto da carga da doença. As consequências da doença – incapacidade, deficiência e limitação (ver Capítulo 2) – também devem ser medidas. A carga de doen-

Figura 10.2. A estrutura passo a passo para a prevenção



Quadro 10.6. Estimando a carga dos fatores de risco para doenças crônicas

A OMS desenvolveu uma ferramenta para ajudar os países a avaliarem o seu perfil de fatores de risco – a abordagem passo a passo para a vigilância (STEPS).

O STEPS é centrada no desenvolvimento da capacidade dos países com rendas baixa e média em coletar com alta qualidade pequenas quantidades de dados sobre fatores de risco.

- Passo 1: coletar informação sobre uso de tabaco, consumo de bebidas alcoólicas, dieta e atividade física através de questionários;
- Passo 2: coletar dados sobre a pressão arterial, peso e altura através de exame físico;
- Passo 3: coletar amostras de sangue para medir lipídios e glicose.

A maioria dos países tem recursos para atingir os passos 1 e 2, mas o passo 3 é caro e não é apropriado para todos os lugares. O STEPS é delineado para se adaptar às necessidades locais, oferecendo módulos que podem ser expandidos (sobre saúde oral e acidente vascular isquêmico, por exemplo) e encoraja a coleta de dados padronizados, para facilitar as comparações entre e dentro dos países, e ao longo do tempo.

ças – em termos de número de casos ou nível de dano à saúde da população causado por uma exposição – são conhecidas através do seu impacto na saúde pública. A avaliação de impacto em saúde tem se tornado uma importante ferramenta no desenvolvimento de políticas de saúde – inicialmente usada para saúde ambiental –, e atualmente, em outras áreas.

Medidas populacionais

Medidas da carga das doenças e acidentes devem ser acuradas e de fácil interpretação (ver Capítulo 2). Muitos pressupostos estão envolvidos no uso dessas medidas e deve-se ter cautela na sua interpretação, elas, entretanto, oferecem a oportunidade de tornar mais transparente o processo de escolha em política de saúde e planejamento.

Avaliação rápida

A avaliação rápida é um campo da pesquisa epidemiológica que utiliza métodos para mensurar os problemas e avaliar os programas de saúde em países com rendas baixa e média, de uma maneira tão eficiente quanto possível. Ela inclui métodos para amostragem e pesquisas em pequenas áreas, vigilância, rastreamento e avaliação de risco individual, indicadores de risco na comunidade e nível de saúde, e estudos de casos e controles para avaliação.[10]

Entendendo as causas

Uma vez que a carga de doença na comunidade tenha sido medida, deve-se tentar identificar as principais causas preveníveis de doença de forma que as estratégias de intervenção possam ser desenvolvidas. Uma vez que, na maioria dos países, as principais causas de óbito tendem a ter os mesmos fatores de risco,[11] pode não ser necessário realizar estudos específicos sobre a causalidade em cada país ou localidade. As intervenções deveriam ter a prevenção das doenças como o seu objetivo primário, mas isso nem sempre é possível. O papel da epidemiologia na identificação dos fatores causais é discutido no capítulo 5.

Medindo a efetividade das intervenções

Para o terceiro passo, são necessárias informações para orientar a tomada de decisão sobre a alocação de recursos, e as relações entre programas de intervenção em saúde e as mudanças no nível de saúde. Essas relações podem ser quantificadas tanto em termos quantitativos como qualitativos. Também pode-se descrever a estrutura de organização de um serviço de saúde e o processo de atenção à saúde, isto é, as atividades da equipe de saúde. Entretanto – apesar de serem importantes – essa abordagem qualitativa fornece informações limitadas quanto aos resultados alcançados por um serviço de saúde. Assim, dados quantitativos precisam também ser analisados. É possível medir a efetividade através da avaliação da redução da mortalidade ou morbidade resultante de uma intervenção (Quadro 10.7).

Avaliando a eficiência

Eficiência é a medida da relação entre os resultados alcançados e os recursos gastos. A eficiência fornece a base para o uso ótimo dos recursos e envolve a relação entre custo e efetividade de uma intervenção. Essa é uma área que combina epidemiologia e aspectos da economia em saúde.

Existem duas abordagens principais para a avaliação da eficiência.

- *Análise de custo-efetividade*: busca determinar o custo e a efetividade de uma intervenção ou de suas alternativas para avaliar o grau relativo, a qual resulta no desfecho desejado em saúde. A intervenção preferida, ou alternativa, é aquela que possui o menor custo para alcançar certo nível de efetividade. Em saúde, o custo-efetividade analisa a razão entre gasto financeiro e efetividade: dólares gastos por ano de vida ganho, dólares por caso prevenido, dólares por ano de vida ganho ajustado para a qualidade de vida, etc. (Quadro 10.8)
- *Análise de custo-benefício*: leva em consideração os custos econômicos de uma doença ou agravo e os da sua prevenção. Os custos da doença incluem cuidados médicos e reabilitação, perda de rendimentos e uma estimativa do custo social de um óbito. "Desejo de pagar" pode ser usado para estimar o custo social de um óbito: para países com renda alta, essa análise normalmente estima que uma vida tenha valor de alguns milhões de dólares. Na análise de custo-benefício, tanto o numerador como o denominador são expressos em termos monetários. O benefício de uma intervenção é o custo evitável dos casos de uma doença, enquanto o custo da intervenção é o custo direto para implementar as ações preventivas. Se a análise de custo-benefício mostra que os benefícios econômicos da intervenção (ou o benefício de prevenir um caso a mais) são maiores do que o custo da prevenção, a intervenção é economicamente vantajosa. Intervenções que têm um custo maior do que o valor estimado para o seu benefício ainda podem ser consideradas vantajosas em virtude da melhora no nível de saúde da população.

Quadro 10.7. Fatores determinantes da efetividade das intervenções

A efetividade das intervenções nas comunidades é determinada por muitos fatores.

- Uma intervenção funciona em condições ideais (laboratório): se a intervenção não funciona nessas condições, é pouco provável que funcione na comunidade. Maior atenção ao diagnóstico, manejo em longo prazo e acompanhamento, frequentemente ocorrem apenas nos ensaios clínicos. Tais pesquisas têm demonstrado, por exemplo, que o tratamento da hipertensão leve reduz em 40% a taxa de acidente vascular cerebral fatal e não fatal. Entretanto – devido a problemas de aderência e seleção dos pacientes –, o tratamento anti-hipertensivo na comunidade é menos efetivo.
- A capacidade de rastrear e diagnosticar a doença afeta o desfecho (ver Capítulo 6).
- A intervenção deveria ser utilizada por todos aqueles que podem se beneficiar dela; isso quer dizer que a intervenção tem que ser acessível, disponível e aceitável pela comunidade.

Quadro 10.8. Terapia de reidratação oral

O custo-efetividade também ajuda a identificar oportunidades que são negligenciadas ao apontar as intervenções que são relativamente baratas e que têm potencial para reduzir a carga de uma doença. Um bom exemplo é a terapia de reidratação oral, que é feita em casa, e evita a utilização dos serviços de saúde aumentando o custo-efetividade.

Apesar de não reduzir a incidência de diarreia, a terapia de reidratação oral reduz a severidade e a mortalidade decorrente. A um custo de 2 a 4 dólares por vida salva, ela é vista como tendo bom valor e sendo uma boa política pública. A terapia de reidratação oral tem sido amplamente adotada por salvar milhões de vidas.[9]

A análise de custo-efetividade é mais fácil de ser realizada do que a de custo-benefício, uma vez que não é necessário adicionar um valor monetário à medida de efetividade. A Tabela 10.1 resume o custo estimado para cada ano de vida ganho, ajustado para incapacidade, resultante de inúmeras estratégias de prevenção de doenças crônicas. Esses números assumem um custo constante de implementação do programa.

Tabela 10.1. Prevenindo e tratando doenças crônicas não transmissíveis: a quantidade de saúde que 1 milhão de dólares pode comprar[9]

Serviço ou intervenção	Custo por dia (dólares)	Inefetivo
Taxação sobre os produtos do tabaco	3 – 50	20.000 – 330.000
Tratamento do infarto agudo do miocárdio com drogas baratas	10 – 25	40.000 – 100.000
Tratamento do infarto agudo do miocárdio com drogas baratas e estreptoquinase	600 – 750	1.300 – 1.600
Tratamento em longo prazo da doença cardiovascular com drogas combinadas	700 – 1000	1.000 – 1.400
Cirurgia para casos com alto risco	25.000+	Menor que 40
Cirurgia para casos menos severos de doença coronariana	Muito alto	Muito pouco

Apesar de as estimativas serem baseadas em informações aproximadas e em muitos pressupostos, elas são úteis para os tomadores de decisão que precisam definir prioridades. A medida da eficiência apresenta muitos pressupostos e deveria ser usada com muita cautela. Essa medida não é imparcial e deve servir apenas como um guia geral. A melhor evidência para estudos de custo-efetividade vem dos ensaios clínicos ou revisões sistemáticas, e a evidência mais fraca é produzida pelas pequenas séries de casos ou as entrevistas com especialistas.

Quadro 10.9. Escolhendo intervenções custo-efetivas: OMS-CHOICE

O OMS-CHOICE prepara bancos de dados regionais sobre custos, impactos sobre a saúde da população e custo efetividade de intervenções-chave em saúde. Fornece, ainda, uma ferramenta para adaptar os resultados regionais para os países. O OMS-CHOICE oferece um método para avaliar a eficiência das intervenções atuais e das propostas.[12]

A Tabela 9.2 apresenta três exemplos de análises de custo-benefício para a poluição ambiental. Em todos os países, os planejadores em saúde estão interessados em determinar os aspectos econômicos dos programas de saúde propostos. Em países de renda baixa e média esse interesse tem sido estimulado pelas Metas para o Desenvolvimento do Milênio (ver Capítulo 7), mas é também um resultado do reconhecimento de que equidade deve ser um objetivo-chave da política de saúde. Estudos de custo-efetividade têm sido amplamente disseminados – e mais fáceis de serem conduzidos – graças a ferramentas e bancos de dados regionais fornecidos pelo OMS-CHOICE (Quadro 10.9) e pelo Projeto de Controle das Doenças Prioritárias.[9]

Implementando intervenções

O quinto passo no processo de planejamento envolve a definição de objetivos que se deseja alcançar. É necessário identificar os problemas que surgirão em decorrência das decisões que serão tomadas, e planejar como esses problemas serão enfrentados. Por exemplo, ao planejar a realização de um rastreamento para câncer de mama com mamografia é necessário assegurar que o equipamento e o pessoal necessários estejam disponíveis. É também necessário definir quantitativamente os objetivos, tais como reduzir a incidência de câncer avançado de mama de 30% para 20% em um período de cinco anos. Esse tipo de definição do objetivo a ser alcançado é essencial para a avaliação do sucesso de uma intervenção. Na prática, é difícil isolar o impacto de uma intervenção específica do efeito de outras mudanças que ocorreram na sociedade.

Monitorando as atividades e medindo o progresso

O passo final do processo de planejamento é a monitoração e mensuração do progresso. A monitoração é o contínuo acompanhamento das atividades de forma a assegurar que estejam acontecendo como planejadas. A monitoração deve ser dirigida a programas específicos, e seu sucesso pode ser medido utilizando-se critérios de curta, média ou longa duração. A Tabela 10.2 apresenta exemplos para cada um dos passos do processo de planejamento.

Tabela 10.2. Planejamento da atenção em saúde: o caso da hipertensão

Carga	Pesquisa populacional sobre pressão arterial e controle da hipertensão
Causalidade	Estudos ecológicos (sal e hipertensão)
	Estudos observacionais (peso e pressão arterial)
	Estudos experimentais (redução de peso)
Efetividade	Ensaios randomizados controlados
	Avaliação de programas de rastreamento
	Estudos de aderência
Eficiência	Estudo de custo-efetividade
Implementação	Programa nacional para o controle da pressão arterial elevada baseado no risco absoluto
Monitorização e avaliação do progresso	Avaliação de pessoal e equipamentos
	Efeito sobre a qualidade de vida
	Repetição de pesquisas dos níveis de pressão arterial na população

Neste exemplo – um programa de controle da pressão arterial na comunidade – a monitoração e a avaliação poderiam incluir a avaliação regular de:

- Treinamento dos profissionais;
- Disponibilidade e acurácia de esfigmomanômetros (estrutura);
- Adequação do rastreamento de casos e dos procedimentos de manejo (avaliação de processo);
- Efeito sobre os níveis da pressão arterial em pacientes tratados (avaliação de resultado).

Para medir o progresso, é necessário repetir a avaliação da carga da doença na população. As tendências nos níveis dos fatores de risco na população e de adesão a novas intervenções são frequentemente utilizadas para estimar o impacto de várias intervenções.

A pesquisa epidemiológica só alcança seu valor quando seus resultados são traduzidos em políticas de saúde e programas. A transformação das evidências em políticas continua sendo o principal desafio para os epidemiologistas, mas a epidemiologia tem dado contribuições cruciais para o planejamento e avaliação em saúde.

Questões para estudo

10.1 Aplique os princípios do *Bangkok Charter for Health Promotion* para o desenvolvimento de uma política de saúde pública com o objetivo de prevenir o uso do tabaco por crianças.

10.2 Aponte os passos do planejamento do atendimento à saúde com referência ao problema de queda em idosos.

10.3 Como os parâmetros descritos naTabela 10.2 poderiam ser utilizados para influenciar a política em saúde e o planejamento em seu país.

Referências

1. *World health report 2000: Health systems: Improving performance.* Geneva, World Health Organization, 2000.
2. *Prevention of chronic diseases: a vital investment.* Geneva, World Health Organization, 2005.
3. Van Der Maas PJ. Applications of Summary Measures of Population Health. In: Ezzati M et al., eds. *Summary Measures of Population Health. Concepts, ethics, measurement and applications.* Geneva, World Health Organization, 2002:53-60.
4. *Ottowa charter for health promotion.* 1986. http://www.who.int/hpr/NPH/docs/ottawa_ charter_hp.pdf.
5. Bangkok charter for health promotion in a globalized world. 2005. http://www.who.int/ healthpromotion/conferences/6gchp/bangkok_charter/en/.
6. WHO Framework convention on tobacco control. Geneva. World Health Organization, 2003.
7. Tugwell P, Bennett KJ, Sackett DL, Haynes RB. The measurement iterative loop: a framework for the critical appraisal of need, benefits and costs of health *interventions. J Chronic Dis* 1985;38:339-51.
8. Bonita R, Douglas K, Winkelmann R, De Courten M. The WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS) of noncommunicable disease risk factors. In: McQueen DV, Puska P, eds. *Global Risk Factor Surveillance.* London, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003:9-22.
9. Jamison DT, Breamn JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al., editors. *Disease control priorities in developing countries.* New York. Oxford University Press, 2006,
10. Smith GS. Development of rapid epidemiologic assessment methods to evaluate health status and delivery of health services. *Int J Epidemiol* 1989;18:S2-15.
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
12. Baltussen R, Adam T, Tan Torres T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, et al. Generalized cost-effectiveness analysis: a guide. In: Jones AM, ed. *The Elgar Companion To Health Economics,* Edward Elgar Press: 2006:479-491.

Capítulo 11

Primeiros passos em pesquisa epidemiológica

Mensagens-chave

- Uma carreira promissora em epidemiologia depende da disposição em aprender mais sobre doenças e fatores de risco.
- Saber como selecionar material bibliográfico – e avaliar sua validade e relevância – é importante para se manter bem informado e atualizado.
- A realização de um bom estudo epidemiológico depende de uma boa questão de pesquisa, da redação clara e objetiva do protocolo de pesquisa, da obtenção de aprovação por parte de comitê de ética e da publicação e aplicação dos resultados.
- Esse trabalho é mais facilmente realizado através de material disponibilizado gratuitamente na internet, incluindo banco de dados, ferramentas para análise, referências e roteiros ou algoritmos de ensino.

Introdução

Se os objetivos dos capítulos anteriores foram alcançados, eles devem tê-lo encorajado a aplicar seus conhecimentos e habilidades epidemiológicas. Para isso, você dever manter sua mente aberta e estar sempre procurando boas questões para serem respondidas através da pesquisa. Você precisará pensar sobre qual será o melhor delineamento para sua pesquisa (Capítulo 3), como conseguir aprovação e obter financiamento, ter certeza de que o estudo ainda não foi realizado, executar a pesquisa da melhor maneira possível, e, por fim, escrever, apresentar e publicar seus resultados.

Doenças específicas

Uma forma de começar uma pesquisa é estar continuamente aprendendo sobre doenças específicas ou problemas de saúde pública. O entendimento básico da epidemiologia das doenças requer conhecimento dos itens listados na Tabela 11.1. Doenças raras, emergentes ou de rápido desenvolvimento são alvos de pesquisa para o conhecimento de suas características. O saber epidemiológico deve ser complementado através de conhecimento advindo da patologia, tratamento clínico, farmacologia, reabilitação e impacto econômico da doença. Pode ser necessário conhecimento mais detalhado de aspectos de prevenção através da engenharia ou saneamento, impacto econômico ou mudança no padrão, para uma área em particular da saúde pública.

Mais do que focar uma doença específica, pode-se escolher um fator de risco específico, como, por exemplo, exposição ao fumo ou a algum pesticida. Isso envolveria também uma revisão da literatura e uma pesquisa sobre um risco em particular e sua rota de exposição para humanos, e o mecanismo por meio do qual ele afeta a saúde (Tabela 11.2).

Tabela 11.1. Informações epidemiológicas básicas sobre uma doença

História natural no indivíduo
- desenvolvimento com a idade (delineamento de coorte)
- indicadores precoces
- impacto de diferentes tratamentos
- possibilidade de cura
- necessidade de assistência
- impacto social

Etiologia
- fatores causais específicos
- outros fatores de risco

Desenvolvimento na comunidade
- tendência temporal
- variações com a idade (delineamento transversal)

Diferenças na ocorrência
- sexo
- grupo étnico
- classe social
- ocupação
- área geográfica

Possibilidades para prevenção
- ações específicas contra fatores causais e determinantes subjacentes
- ações globais contra outros fatores de risco
- impacto da assistência médica, incluindo teste de rastreamento e detecção precoce
- impacto de políticas de saúde

Leitura crítica de artigos

Manter-se informado e atualizado, mesmo em uma área restrita do conhecimento é difícil em virtude da enorme quantidade de informações publicadas. Selecionar publicações relevantes, confiáveis, válidas, é uma habilidade que se adquire ao longo do tempo e com muita prática. Entretanto, os esforços realizados no julgamento de artigos são posteriormente compensadores quando se define o delineamento do estudo, sobretudo se forem aplicáveis as mesmas questões.

Uma das formas de sistematizar a leitura é classificar os artigos em quatro grandes categorias:

- história natural da doença
- distribuição geográfica
- causalidade das doenças
- tratamento
- testes diagnósticos

O nível de evidência de qualquer estudo estará diretamente ligado ao tipo de delineamento. Em geral, os níveis de evidência são considerados o progresso da opinião de especialistas, através do estudo de séries de casos, para os estudos de coorte, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, mas é importante considerar a qualidade e a validade de qualquer um desses tipos de delineamentos.

Ao ler um artigo, deve-se considerar as seguintes questões e, nesta ordem:

Tabela 11.2. Informações epidemiológicas sobre riscos

Setor/Área	**Exemplos**
Política	Legislação para publicidade de tabaco
Economia	Impostos e preços do cigarro
Desenvolvimento tecnológico	Conversores catalíticos que reduzem a poluição do ar
Fontes de risco	
Processo específico	Queima de carvão e poluição do ar
Impacto de outros fatores	Fatores meteorológicos e poluição do ar
Variações diárias e sazonais	Níveis de ozônio
Tendências históricas e geográficas	
Fatores que influenciam o nível de exposição humana	**Efeitos saudáveis**
Idade, sexo e diferenças entre grupos étnicos, dieta, atividade física e fatores climáticos	Mecanismos de causalidade
Atividade de trabalho	Indicadores de dano bioquímico ou fisiológico precoces
Outros fatores comportamentais	Meios para prevenir exposição e efeitos à saúde

Qual é o assunto pesquisado?

O primeiro passo é determinar os objetivos do estudo, ou seja, a questão que os autores desejam abordar ou a hipótese que eles desejam testar.

Se válidos, os resultados são relevantes para o meu trabalho?

- Se sim, continue a leitura;
- Se não, leia outro artigo.

Qual é o tipo de estudo utilizado?

- Estudos transversais abordam questões sobre a prevalência de uma doença ou determinado fator de risco.
- Estudos de coorte abordam questões a respeito da história natural ou prognóstico, e sobre a causalidade das doenças.
- Estudos de coorte e de casos e controles identificam possíveis fatores causais.
- Ensaios clínicos randomizados são o tipo de delineamento mais apropriado para responder questões sobre a eficácia do tratamento ou outras intervenções.

Qual é a população do estudo?

- Quem será incluído ou excluído do estudo?
- A amostra em estudo representa a população-alvo?
- Se não, por quê?
- Como foi selecionada a amostra?
- Há evidência de seleção aleatória, em oposição a seleção sistemática ou autosseleção?
- Quais os principais tipos de vieses que podem ter ocorrido no processo de seleção?
- A amostra é suficientemente grande para responder à questão que está sendo investigada?

No caso de estudos experimentais: os métodos estão bem descritos?

- Como eram os indivíduos avaliados para o tratamento ou intervenção: randomizados ou por algum outro método?
- Que grupos-controle foram incluídos (placebo, controles não tratados, ambos ou nenhum)?
- Como foram comparados os tratamentos?
- As medidas foram embasadas em procedimentos de qualidade garantida?
- A hipótese foi claramente estabelecida em termos estatísticos?
- A análise estatística é apropriada e está apresentada com detalhes suficientes?
- Se é um ensaio clínico randomizado, o estudo foi realizado com "a intenção de tratar", ou seja, todas as pessoas que entraram no estudo foram consideradas por ocasião da análise?
- Tanto o desfecho como a exposição foram objetivamente medidos?

Em estudos observacionais: os métodos estão bem descritos?

- O processo de coleta de dados foi adequado (incluindo delineamento do questionário e pré-testagem)?
- Que técnicas foram usadas para lidar com não respondentes e com dados incompletos?
- Se o estudo é de coorte, a taxa de acompanhamento foi suficientemente alta?
- Se o estudo é de casos e controles, os controles são apropriados e foram adequadamente emparelhados?

Como os dados foram apresentados?

- Há tabelas e gráficos em número suficiente?
- Os números são consistentes? Toda a amostra foi levada em conta?
- As médias foram apresentados com seus respectivos desvios padrão, intervalos de confiança, coeficientes de regressão ou outras estatísticas, assim como os dados brutos?

Avaliando e interpretando os resultados

Se você ficou convencido de que o estudo é válido e relevante, vale a pena seguir adiante.

Se é um estudo experimental:

- Os autores encontraram uma diferença entre os grupos tratamento e controle?
- Se não há diferença, e você pode propor a possibilidade de erro Tipo II (ver Capítulo 4), então é um estudo negativo, o que não significa que os resultados não tenham consequência.
- Se os autores encontraram uma diferença, você acredita que esse resultado não decorre do acaso (erro Tipo I, ver Capítulo 4), ou a viés?
- Se há uma diferença estatisticamente significativa, ela é suficiente para ser também clinicamente significtiva?

Se é um estudo observacional:

- Os resultados encontrados no grupo controle são consistentes com o que se esperaria – as médias são similares à população geral?
- Os autores encontraram uma diferença entre grupos expostos e não expostos ou entre casos e controles?

- Podem ter ocorrido erros Tipo I (erro α) e Tipo II (erro β)?
- Há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos?
- Os resultados podem ter implicação para a saúde pública, mesmo que a diferença não seja estatisticamente significativa? (Isso pode indicar a necessidade de um estudo com tamanho de amostra maior).

Avaliação final

Ao avaliar as evidências, as seguintes questões devem ser respondidas:

- A questão pesquisada foi colocada em primeiro plano, e quais seriam as consequências de várias possíveis respostas?
- A pesquisa forneceu sugestão para ação?
- O autor se esforçou para responder a questão sob estudo?
- O delineamento do estudo poderia ser melhor?
- A ausência de alguma informação no artigo impediu uma adequada avaliação do estudo?
- O autor levou em conta os resultados de estudos prévios sobre o mesmo assunto?

Se estiver satisfeito com o artigo, se ele lhe forneceu informações válidas e relevantes, utilize-as em seu trabalho. Enquanto isso mantenha-se atento para novos achados sobre o tema em estudo.

Planejando um projeto de pesquisa

Para estudantes de muitos cursos básicos de epidemiologia é dada a tarefa de delinear um estudo. Em algumas situações, espera-se que esses estudantes conduzam o estudo e analisem os dados, embora isso seja mais comumente solicitado no nível de pós-graduação. Há uma progressão natural a partir da leitura crítica em direção ao delineamento de estudos. Aplica-se a mesma questão e pode ser usada a mesma abordagem (como sugerido anteriormente). O delineamento de um estudo com supervisão adequada é um bom caminho para aprender os princípios e métodos epidemiológicos.

Os passos envolvidos no planejamento de um projeto de pesquisa incluem:

- Escolha do projeto
- Redação do protocolo
- Aprovação do comitê de ética
- Condução do projeto de pesquisa
- Análise de dados
- Disseminação dos resultados.

Escolhendo um projeto

O pesquisador-orientador deveria ter um papel ativo na seleção de tópicos e no contato com a comunidade. Os projetos dos alunos não deveriam ser muito ambiciosos em virtude do pouco tempo e da limitação de recursos disponíveis. De preferência, deveriam ter importância local e ser relevantes para algum serviço de saúde, que, por sua vez poderia fornecer um co-orientador para o projeto.

Os projetos de estudantes podem focar vários assuntos, por exemplo:

- contaminação ambiental e riscos potenciais à saúde de resíduos incinerados;
- atitudes e comportamentos em relação ao uso de capacetes entre motocilcistas;
- uso de mosquiteiros com inseticida;
- armazenamento de inseticidas;
- Percepção de mães primigestas sobre consultas de pré-natal.

Escrevendo um protocolo de pesquisa

Uma vez estabelecido – através de extensa revisão bibliográfica – que a proposta de pesquisa ainda não foi realizada ou que vale a pena repeti-la, é preciso escrever um protocolo de pesquisa. Há, então, necessidade de consultar algorítimo de consenso para o tipo de estudo que você quer fazer, para ter certeza de que o protocolo de pesquisa inclua todos os pontos (Tabela 11.3). Em geral, um protocolo deve explicar:

- O que você pretende fazer, ou seja, pretende fornecer uma clara descrição do problema e da sua abordagem para resolvê-lo.
- Uma justificativa sobre a importância da questão de sua pesquisa, e como irá contribuir para o conhecimento.
- Uma descrição da população, do lugar, da intervenção ou da observação.
- Detalhes do delineamento do estudo, que incluem:
  - estratégia de amostragem
  - número de participantes
  - variáveis de interesse, incluindo potenciais fatores de confusão
  - métodos de coleta de dados, incluindo a pré-testagem de instrumentos
  - controle de qualidade
  - coleta e digitação dos dados
  - processamento e análise dos dados
- Orçamento e cronograma do estudo (incluindo fontes de financiamento e todos os recursos necessários).
- Funções e responsabilidades de todos os envolvidos.
- Aspectos éticos.
- Plano de publicação: como os resultados da pesquisa serão disseminados.
- Plano de retorno dos resultados aos que participaram do estudo.

Tabela 11.3. Consensos sobre delineamentos e relatos de pesquisa

Assunto	Algorítimo de consenso	Endereço na web
Autoria	Diretrizes Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors)	http://www.icmje.org/index.html
Publicações gerais sobre ética	COPE	http://www.publicationethics.org.uk
Metanálise de estudos observacionais	MOOSE	http://www.consort-statement.org/news.html#moose
Testes de intervenções não randomizadas	TREND	http://www.ajph.org/chi/content/full/94/3/361
Ensaios clínicos randomizados	CONSORT	http://www.consort-statement.org
Ética em pesquisa	Declaração de Helsinque	http://www.wma.net/e/policy/b3.htm
Estudos de acurácia diagnóstica	STARD	http://www.consort-statement.org/stardstatement.htm
Revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados	QUOROM	http://www.consort-statement.org/evidence.htm#quorom

Os protocolos de pesquisa são objetos de grande interesse porque servem para buscar recursos e obter aprovação de comitês de ética para a realização do estudo. Algumas revistas solicitam protocolo de pesquisa de revisão por pares (*peer review*), da mesma forma que os artigos de pesquisa. Na prática isso varia, mas se o protocolo sobreviver a revisão por pares e for publicado pela revista, o editor, frequentemente, aceita revisar o artigo que contém os principais resultados do estudo.

Conduzindo o projeto

Uma vez que o protocolo tenha sido preparado, deverá ser lido por algumas pessoas para ser comentado e, se necessário, modificado. Em grandes estudos epidemiológicos, há uma longa demora entre a preparação do protocolo e o início do estudo, geralmente causada pela espera de financiamento. Projetos de estudantes deveriam ser realizados rapidamente, visto que o tempo disponível é muito limitado. Os projetos dos estudantes não deveriam requerer muitos recursos, e o orientador deveria, também, ser encarregado de prover o que fosse necessário e submeter o projeto à aprovação do comitê de ética em um tempo bastante curto.

Os projetos realizados em grupo requerem uma razoável divisão de trabalho, sendo recomendado que um membro do grupo tenha a responsabilidade de contatar o orientador. O progresso no desempenho das tarefas de cada membro da equipe deve ser constantemente avaliado, e um tempo deve ser destinado para a pré-testagem do questionário e para um estudo piloto do processo amostral e da coleta de dados.

O projeto deveria terminar com uma apresentação oral para todos os alunos (precedida, se possível, de um ensaio), acompanhada da distribuição de um relatório às pessoas interessadas. Esse relatório poderia ser usado para fins de ensino ou como base para a realização de outros estudos.

Analisando dados

Existe uma ampla variedade de programas para estatística e epidemiologia, variando de planilhas que podem fazer análises limitadas, passando por programas construídos para análises específicas, até aqueles com múltiplas finalidades, que podem realizar quase todas as análises estatísticas necessárias à pesquisa epidemiológica. Há um catálogo de recursos epidemiológicos, disponível gratuitamente ou por um custo mínimo, produzidos pelo Epidemiology Monitor (http://www.epimonitor.net). O programa Rothman Episheet pode ser baixado do endereço http://77www.oup-usa.org/epi/rothman. Programas de domínio público, tais como OpenEpiou o Epi Info™ do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) são também distribuídos livremente. Programas comerciais podem custar milhares de dólares.

Na escolha de um software, você deve avaliar como o programa trabalha com a entrada de dados e com variáveis com valores desconhecidos, qual a capacidade do programa para atualizar e juntar bancos de dados, os tipos de análise que pode realizar, e a possibilidade de editar textos e produzir figuras, gráficos, etc.

Publicando resultados

É preciso pensar onde submeter o trabalho para publicação ainda na fase de planejamento. A melhor forma de resolver a discussão da autoria é, em um primeiro momento, evitá-la, o que significa decidir precocemente qual integrante do grupo de pesquisa será autor – e qual a responsabilidade de redação do trabalho de cada integrante.

As instruções para autores oferecidas pelas revistas contêm muitas informações úteis sobre delineamento e relatos específicos. Consenso sobre o assunto em estudo relevante deveria ser consultado (ver Tabela 11.3), para ter a certeza de que o protocolo cobre todos os pontos requeridos. O financiador do estudo pode exigir que o artigo seja publicado em uma revista de acesso livre. Também pode ser necessário registrar um estudo experimental através de um registro de requerimentos mínimos para publicação nos principais veículos.

Aperfeiçoando a leitura

Quadro 11.1. Health InterNetwork Access to Research Initiative (HINARI)

O Health InterNetwork Access to Research Initiative (HINARI) fornece gratuitamente ou por muito baixo custo acesso online às maiores revistas biomédicas e de ciências sociais relacionadas, exceto para instituições com fins lucrativos em países em desenvolvimento. Estabelecido em janeiro de 2002, mais de 70 publicações faziam parte da rede HINARI. As instituições participantes necessitam de computadores de alta velocidade para realizar conexão. Detalhes sobre como registrar-se podem ser obtidos no site da OMS (http://www.who.int/hinari/en).

Não há escassez de material para leitura em epidemiologia. A Tabela 11.4 contém uma lista de revistas que utilizam revisão por pares. Muita pesquisa epidemiológica é publicada em revistas de medicina geral e, algumas dessas publicações têm uma política de disponibilizar gratuitamente na internet pesquisas que tenham um tema relevante para o desenvolvimento dos países. Todas as publicações de acesso livre e a OMS estabelecem colaboração com as principais publicações para tornar seus conteúdos gratuitos ou com baixo custo, para instituições sediadas em países em desenvolvimento. É a chamada iniciativa HINARI (Quadro 11.1).

Tabela 11.4. Exemplos de revistas com revisão por pares que publicam pesquisas epidemiológicas

American Journal of Epidemiology	http://aje.oxfordjournals.org/
American Journal of Public Health	http://www.ajph.org/
Annals of Epidemiology	http://www.annalsofepidemiology.org/
Bulletin of the World Health Organization	http://www.who.int/bulletin/en/
Cadernos de Saúde Pública	http://www.ensp.fiocruz.br/csp
Emerging Infectious Diseases	http://www.cdc.gov/ncidod/EID
Environmental Health Perspectives	http://www.ehponline.org/
Environmental Research	
Epidemiologia e Prevenzione	http://www.zadig.it/eprev/
Epidemiologycal Review	http://www.epirev.oxfordjournals.org
Epidemiology	http://www.epidem.com/
European Journal of Epidemiology	http://www.springerlink.com/link.asp?id=102883
International Journal of Epidemiology	
Journal of Clinical Epidemiology	http://journals.elsevierhealth.com/periodicals/jce
Journal of Epidemiology and Community Health	http://jech.bmjjournals.com/
Public Library of Science Medicine	http://medicine.plosjournals.org
Revista de Saúde Pública	http://www.fsp.usp.br/rsp/
Revista Panamericana de Salud Publica	http://revista.paho.org
Revue d'épidémiologie et de santé publique	
The British Medical Journal	http://bmj.bmjjournals.com/
The Lancet	http://www.thelancet.com/
Weekly Epidemiological Record	http://www.who.int/wer/en/

A Tabela 11.5 apresenta recomendações de alguns livros-texto. Agências governamentais, não-governamentais e intergovernamentais também publicam uma vasta quantidade de informações epidemiológicas relevantes; essas fontes deveriam ser sistematicamente consultadas para a leitura de um tópico em particular.

Tabela 11.5. Sugestões para aperfeiçoar a leitura em epidemiologia

Baker D, Kjellstrom T, Calderon R, Pasides H, eds. *Environmental epidemiology*. Document WHO/SDE/OEH/99.7, Geneva, World Health Organization, 1999. (order from: SMI Books, Stevenage, United Kingdom, webmaster@earthprint.com.

Bradford Hill A. *Principles of Medical Statistics*, 12th ed. Lubrecht & Cramer Ltd. 1991.

Checkoway H, Pearce N, Crawford-Brown D. Research methods in occupational epidemiology. New York, Oxford University Press, 1989.

Coggon D, Rose G, Barker DJP. *Epidemiology for the uninitiated*. London, BMJ Publishing Group,1997. http://bmj.bmjjournals.com/collections/epidem/epid.shtml.

Detels R, McEwen J, Beaglehole R. Tanaka H. *Oxford Textbook of Public Health*. New York, Oxford University Press, 2002. (ISBN: 0 192 630 415).

Friss RH, Sellers TA. *Epidemiology for public health practice*. Maryland, Aspen, 1996.

Gordis, Leon. *Epidemiology*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 2000.

Halperin W, Baker EL Jr., Monson RR. *Public health surveillance*. New York,Van Nostrand Reinhold, 1992.

Kahn HA. *Statistical methods in epidemiology*. New York, Oxford University Press, 1989.

Kleinbaum DG, Barker N, Sullivan KM. *ActivEpi Companion Textbook*, Springer, 2005. (ISBN: 0 387 955 747).

Lilienfeld DE, Stolley PD. *Foundations of epidemiology*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1994.

MacMahon B, Trichopolous D. *Epidemiology: Principles & Methods*, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1996. (ISBN 0 316 542 229)..

MacMahon B. *Epidemiology: principles and methods*. 2nd ed. Hagerstown, Lippincott-Raven, 1997.

Mausner JS, Kramer S. *Mausner & Bahn Epidemiology: an introductory text.* Philadelphia,W.B. Saunders, 1985.

Meinert, CL. *Clinical trials: design, conduct, and analysis*. New York, Oxford University Press, 1986.

Morton RF, Hebel JR, McCarter RJ. *A study guide to epidemiology and biostatistics*. Jones and Bartlett Publishers; 2004. (ISBN: 0 763 728 756).

Norell SE. *A short course in epidemiology*. New York, Raven Press, 1992. (ISBN 0-881678422).

Pearce N. *A short introduction to epidemiology* Occasional Report Series 2. Wellington, Centre for Public Health Research. (ISBN: 0 473 095 602).

Petitti, Diana B. *Meta-analysis, decision analysis, & cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis*, 2nd ed. Oxford University Press, 2000. (ISBN: 0 195 133 641)

Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology* Lippincott Williams & Wilkins; 1998 (ISBN: 0 316 757 802).

Rothman KJ. *Epidemiology: An introduction*. New York, Oxford University Press, 2002. (ISBN: 0 195 135 547).

Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Clinical *epidemiology: a basic science for clinical medicine*. New York, Little, Brown, 1985.

Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: beyond the basics*. Gaithersburg, Aspen, 2000. (ISBN: 0 834 206 188).

Wassertheil-Smoller S. *Biostatistics and Epidemiology: A Primer for Healfh and Biomedical Professionals* Springer, 2004. (ISBN: 0 387 402 926).

Aperfeiçoando o treinamento

Muitos cursos que atendem participantes com formação variada estão, agora, disponíveis em nível de pós-graduação em epidemiologia (ver Tabela 11.6 para links úteis). Cursos curtos de verão, tais como o Epidemiology in Action, curso oferecido em três semanas pela Agência de Saúde Publica do Canadá, são comuns na América do Norte. O Programa Europeu para Treinamento de Intervenção em Epidemiologia (EPIET. Sigla

em inglês) é um curso similar na Europa, e a Rede para Programas de Treinamento em Epidemiologia e Intervenção em Saúde Pública (TEPHINET, sigla em Inglês) realiza cursos em 32 países. Cursos de epidemiologia para graduados fazem parte, usualmente, de programas de mestrado em saúde pública e são oferecidos pelas universidades em todo o mundo. The Epidemiology Supercourse é uma biblioteca pública de aulas em epidemiologia, com contribuições de 151 países traduzidas para oito línguas.

Tabela 11.6. Links úteis para softwares e cursos de epidemiologia

Annual Summer Programme in Epidemiology and Biostatistics, McGill University	http://www.mcgill.ca/epi-biostat/
Annual Summer Session for Public Health Studies, Harvard University	http://www.hsph.harvard.edu/summer/brochure/
Annual Summer Session in Epidemiology, The University of Michigan	http:/www.sph.umich.edu/epid/GSS/
Canadian Field Epidemiology Program	http:/lwww. phac-aspc. gc.ca/cfep-pcet/ summer_c_e.html
Chinese Education and Research Network	http://www.cernet.edu.cn/
Course Material for Epiinfo	http://www.epiinformatics.com/Resources.htm
Critical Appraisal Skills Programme	http://www.phru.nhs.uk/casp/casp.htm
Free Epidata software	http://www.epidata.dk
Free public health software	http://www.brixtonhealth.com/
Interactive Statistical Pages Project	http://statpages.org/
Karolinska Institutet	http://www. bioepi.org/
Open source software	http://www.openepi.com/Menu/OpenEpiMenu.htm
Public domain Epiinfo software	http://www.cdc.gov/Epiinfo/
Summer Program in Intermediate Epidemiology and Biostatistics, PAHO	http://www.paho.org/english/sha/shaforrec.htm
Textbook and CD demo	http://www.activepi.com/
The Epidemiology Supercourse	http://www.pitt.edu/~super1
The Erasmus Summer Programme, Erasmus University Rotterdam	http://www.erasmussummerprogramme.nl/
The European Programme for intervention Epidemiology Training	http://www.epiet.org/
The Johns Hopkins Graduate Summer Program in Epidemiology	http://www.jhsph.edu/summerEpi
The Network of Training Programs in Epidemiology and Public Health Interventions	http://tephinet.org/
Umeå International School of Public Health	http://www.umu.se/phmed/epidemi/utbildning/ index.html
University of Alabama Masters in Public Health – Biostatistics Course	http://statcourse.dopm.uab.edu/

Questões para estudo

11.1 O texto a seguir é baseado em análises preliminares de um estudo visando avaliar a importância da aspirina na prevenção da doença cardíaca coronariana. (The physicians' health study: aspirin for the primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988 Apr 7;318:926-6)

O Estudo de Saúde dos Médicos é um ensaio randomizado duplo-cego, controlado com placebo para testar a hipótese de que o consumo diário de 325 mg de aspirina reduz a mortalidade por doença cardiovascular. Os participantes potencialmente elegíveis para o estudo foram todos os médicos do sexo masculino com idade ente 40 e 84 anos, residentes nos Estados Unidos em 1982. Cartas-convite, formulários de autorização e questionários foram enviados para 261.248 médicos identificados através de um arquivo de computador junto à Associação Médica Americana. Até 31 de dezembro de 1983, 112.528 tinham respondido; dentre eles, 59.285 estavam dispostos a participar do estudo. Um grande número foi excluído na fase de inicial devido a baixa adesão (julgada pela contagem dos comprimidos); médicos com história de sangramento digestivo e intolerância à aspirina foram também excluídos. Assim, 11.037 médicos foram designados aleatoriamente para receber aspirina ativa e 11.034 para receber aspirina-placebo.

Esse estudo encontrou que a aspirina desempenha um forte efeito protetor contra infarto do miocárdio não fatal. Você passaria a prescrever aspirina para a prevenção de doença cardíaca coronariana?

11.2 O trecho seguinte foi extraído de um artigo sobre mortalidade por asma na Nova Zelândia, publicado no *Lancet* (Wilson JD, Sutherland DC, Thomas AC). A mudança para beta-agonista combinado com teofilina oral aumentou os casos de asma fatal? *Lancet* 1981;1:1.235-37

Resumo

Um aparente aumento na ocorrência de morte por asma aguda em pessoas jovens tem sido notado nos últimos dois anos na cidade de Auckland. Vinte e dois casos fatais foram revisados. Os hábitos terapêuticos de prescrição para asma têm mudado na Nova Zelândia, com um considerável aumento no uso de teofilina oral, particularmente preparações de liberação prolongada, que, em muitos pacientes, têm substituído os esteroides e o cromoglicato inalados. Foi sugerido que pode haver toxicidade aditiva entre teofilina e agonistas beta 2 inalados em altas doses, conduzindo à parada cardíaca.

Métodos

Os detalhes dos óbitos por asma foram obtidos a partir de médicos legistas da Sociedade de Asma de Auckland, de médicos gerais e das unidades de tratamento intensivo do Hospital de Auckland. Os médicos e os parentes dos pacientes foram contatados obtendo-se o modo como os óbitos ocorreram e o padrão de uso dos medicamentos. Informações estatísticas sobre casos de asma fatal na Nova Zelândia nos anos de 1974-1978 foram obtidas no Departamento de Saúde da Nova Zelândia. Foram realizadas necrópsias em oito pacientes encaminhados ao médico legista.

Levando em consideração os métodos usados, você concordaria com a sugestão de que uma interação tóxica teria conduzido a um risco aumentado de morte?

Capítulo 1

1.1 O fato de ter havido 40 vezes mais casos de cólera em uma área que na outra não reflete o risco de contrair cólera nas duas localidades. Não é apropriado comparar o número de mortes nos dois grupos, uma vez que a população abastecida pela Southwark era oito vezes maior que a abastecida pela Companhia Lambeth. As taxas de morte (número de mortes divididas pela população abastecida) devem ser comparadas. Na verdade, a taxa de morte na população abastecida pela Southwark foi cerca de cinco vezes maior do que na área abastecida pela Companhia Lambeth.

1.2 A melhor evidência seria obtida através de um estudo de intervenção. A epidemia de 1854 foi controlada de uma maneira dramática através da remoção manual da bomba d'água. Com isso, a epidemia de mortes por cólera caiu rapidamente, embora as evidências sugerissem (e Snow sabia) que a epidemia já havia diminuído antes desta intervenção. Mais convincente foi a redução nas taxas de cólera nas populações abastecidas pela Companhia Lambeth no período compreendido entre 1849-1854 (antes da epidemia) após a companhia ter iniciado a captação de água da parte menos contaminada do rio Tâmisa.

1.3 Os médicos constituem um grupo com características ocupacionais bem definidas, bastante parecidos no que diz respeito às condições socioeconômicas, e são relativamente fáceis de serem acompanhados. Além disso, estão interessados no assunto e cooperam com este tipo de estudo.

1.4 Pode ser concluído que a taxa de mortes causadas por câncer de pulmão aumentou consideravelmente conforme o número de cigarros fumados. Observando somente os dados não é possível concluir que o fumo cause câncer de pulmão, visto que alguns outros fatores associados ao hábito de fumar podem estar causando a doença. Entretanto, em 1964, com base neste estudo e em muitos outros, o Ministério da Saúde dos Estados Unidos concluiu que o câncer de pulmão era causado pelo hábito de fumar cigarros.

1.5 A distribuição da população é o primeiro fator a considerar. A concentração de casos em uma área é interessante somente se a população estiver espalhada em toda aquela área. Em seguida, é necessário saber se a procura dos casos tem sido realizada com o mesmo empenho tanto nas áreas sem casos como naquelas com casos. Durante o surto epidêmico da doença de Minamata, realizou-se busca intensiva em toda a região, quando se constatou que na população da área central não houve casos.

1.6 A ocorrência de febre reumática tem declinado dramaticamente na Dinamarca desde o início de 1900. Pode ser um declínio real, embora fosse importante tentar observar a influência de mudanças na maneira em que o diagnóstico é feito e os casos são registrados. Uma vez que o tratamento médico efetivo para a febre reumática tornou-se disponível somente na década de 40, muito do seu declínio tem sido atribuído a melhora das condições socioeconômicas, por exemplo, melhora nas condições de habitação e nutrição. É possível, também, que o microrganismo responsável pela sua ocorrência tenha se tornado menos virulento.

1.7 Os homens que não fumam e não estão expostos a poeira do asbesto apresentam menor taxa de câncer de pulmão, seguidos em ordem crescente por aqueles expostos somente à poeira de asbesto, aqueles que fumam mas não são expostos à poeira e, finalmente, aqueles que fazem os dois, fumam e são expostos à poeira de asbestos. Este é um exemplo de interação em que dois fatores atuam juntos produzindo uma alta taxa de doença. Do ponto de vista da saúde pública, é importante assegurar que pessoas expostas à poeira do asbesto não fumem e, é claro, exponham-se o mínimo possível a esta substância.

Capítulo 2

2.1 As três medidas são taxa de prevalência, taxa de incidência e incidência cumulativa. A taxa de prevalência é a proporção da população afetada por uma doença ou condição em um determinado momento no tempo e é aproximadamente igual a taxa de incidência multiplicada pela duração da doença. A taxa de incidência mede a velocidade na qual ocorrem novos casos de doença em uma população levando em conta diferentes períodos de tempo em que os indivíduos estiverem livres da doença. A incidência cumulativa mede o denominador (isto é, a população em risco) em apenas um momento do tempo (geralmente no início do estudo), medindo, portanto, o risco de os indivíduos contraírem a doença durante um período específico de tempo.

2.2 A taxa de prevalência é uma medida útil da frequência de diabete não insulino-dependente. Uma vez que o diabete tem uma incidência relativamente baixa, seria necessário acompanhar uma grande população e por um longo período para que se conseguisse identificar um número suficiente de novos casos, tornando possível o cálculo da taxa de incidência. As variações mostradas na Tabela 2.2 podem refletir diferenças nas medidas. A adequação dos métodos usados nos vários estudos precisaria ser avaliada; o percentual de perdas e métodos laboratoriais deveriam, entre outros aspectos, ser, também, examinados. Entretanto, deve-se levar em conta que normas padronizadas estão sendo aplicadas e que o nível sérico de glicose é medido após uma carga padrão de glicose. Provavelmente muito da variação na prevalência de diabete é real, podendo ser atribuída, pelo menos em parte, a variações na dieta, exercícios e outros elementos do estilo de vida.

2.3 O risco atribuível na população ou fração atribuível (população) é calculado da seguinte forma:

$$\frac{30,2 - 17,7}{30,2} = 0,414$$

Correspondendo a 41,4%

2.4 A diferença de risco e a razão de risco.

2.5 Embora o risco relativo seja apenas 1,5, o risco atribuível na população é de cerca de 20% (isto é, 20% dos casos de câncer de pulmão em uma população típica de um país desenvolvido pode ser atribuída ao fumo passivo). Isto ocorre em virtude de metade da população estar exposta ao fumo passivo.

2.6 A padronização por idade assegura que as taxas de mortalidade não ocorrem simplesmente pela diferença na distribuição por idade nas populações. Ao desconsiderar a distribuição etária fora do esperado, a taxa bruta de padronização permite a comparação entre populações com diferentes estruturas etárias a partir de uma população com distribuição etária considerada padrão.

2.7 Nenhumas destas taxas poderá ser utilizada para o número de óbitos por câncer de pulmão. Isto depende de como a informação será interpretada. O número de casos indica qual parte do país terá um maior número de casos de câncer necessitando de tratamento. A taxa bruta diz onde o número de casos per capita é mais alto, mas uma alta taxa bruta pode indicar que há muito mais pessoas idosas nesta área. Entretanto, a taxa padronizada por idade diz onde o risco de câncer é mais alto, indicando o primeiro passo para delinear um estudo epidemiológico para identificar os fatores de risco.

2.8 Eles refletem o fato de que a média de expectativa de vida na Costa do Marfim é baixa e não há muitas pessoas em grupos de idade mais avançada (e o risco de câncer aumenta com a idade).

2.9 Sem a padronização das taxas por idade não é possível fazer a comparação entre os dois países. As altas taxas brutas no Japão podem ser decorrentes de possuir a mais elevada expectativa de vida em todo o mundo e, portanto, de possuir um número muito maior de pessoas idosas do que na Costa do Marfim, onde a distribuição etária de suas populações é radicalmente diferente. De fato, o Japão tem uma taxa de câncer padronizada por idade de 119.2 por 100.000 contra 160,2 por 100.000 - ver acima). Com a padronização por idade, a taxa de mortalidade na Costa do Marfim aumenta, enquanto a taxa entre os japoneses diminui.

Capítulo 3

3.1 Os principais delineamentos epidemiológicos são os estudos transversais (ou de prevalência), os estudos de casos e controles, os estudos de coorte (ou longitudinais) e os ensaios clínicos randomizados. Suas qualidades e limitações são resumidas no texto e nas Tabelas 3.3 e 3.4.

3.2 O estudo de casos e controles deveria iniciar com casos de câncer de intestino, de preferência diagnosticados recentemente, e um grupo de controles (pessoas sem a doença) originários da mesma população (para evitar viés de seleção). Os casos e controles seriam questionados sobre sua dieta no passado. Viés de mensuração (ou de medida) pode ser um problema. É difícil lembrar a dieta no passado com grande precisão, e o desenvolvimento da doença pode influenciar a memória. A análise deveria comparar o conteúdo da dieta entre casos e controles, ajustando para possíveis fatores de confusão.

Em um estudo de coorte, dados detalhados sobre a dieta são coletados em um grande grupo de pessoas não portadores de doença intestinal. Esta coorte é acompanhada por vários anos e todos os novos casos de câncer de intestino são identificados. O risco de ocorrência de doença é, então, relacionado ao conteúdo de gordura na dieta no início e durante a realização do estudo. O delineamento deste estudo apresenta muitos problemas logísticos, mas o erro sistemático é o menor deles.

3.3. O erro aleatório ou randômico é a variação de um valor observado em relação ao valor verdadeiro na população decorrente do acaso. Este erro pode ser reduzido aumentando o tamanho da amostra e melhorando a confiabilidade das medidas.

3.4 O erro sistemático ocorre quando há uma tendência de produzir resultados que diferem sistematicamente (em um mesmo sentido) do valor verdadeiro. As principais fontes de erro sistemático são viés de seleção e viés de mensuração.

O viés de seleção ocorre quando as pessoas incluídas no estudo são sistematicamente diferentes dos não incluídos. A possibilidade de viés de seleção pode ser reduzida através de uma definição bastante clara a respeito dos critérios de inclusão no estudo, o conhecimento da história natural e o manejo da doença e a alta taxa de resposta.

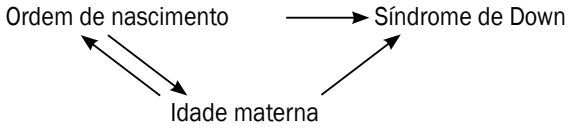
O viés de mensuração ocorre quando há um erro sistemático em medir ou classificar os participantes de um estudo. Isto pode ser evitado escolhendo um bom delineamento de estudo, envolvendo, por exemplo, critérios padrão para o diagnóstico da doença, atenção detalhada quanto ao controle de qualidade dos métodos de mensuração e a coleta de dados sem o conhecimento do estado de doença do participante.

3.5 O risco relativo (RR) é uma medida utilizada em estudos prospectivos (como coorte), enquanto a razão de *odds* (RO) é calculada em estudos de casos e controles (retrospectivos). Em um estudo de caso e controle, há aqueles indivíduos que têm a doença e aqueles que não a têm (incluindo aqueles que são expostos e os que não são expostos). É interessante calcular a razão da probabilidade de ocorrência de um evento para aqueles que não o tiveram, isto para determinar qual é a chance das pessoas que não estão doentes tornarem-se doentes.

O risco relativo nunca é calculado em estudos de casos e controles. O cálculo do RR compara a incidência nos expostos e a incidência nos não expostos (probabilidade da ocorrência de uma doença entre indivíduos expostos e não expostos).

3.6 No caso de uma doença rara (como a maioria dos tipos de câncer), o RR e a RO são muito semelhantes. Isto porque a fórmula da razão de *odds* é: doentes expostos x não-doentes não expostos / doentes não expostos x não-doentes expostos.

3.7 A idade materna é um fator de confusão. Está correlacionada com a ordem de nascimento e é um fator de risco mesmo se a ordem de nascimento for baixa. Em outra amostra, onde todas as mães têm menos de 30 anos de idade, nenhuma associação com a ordem de nascimento foi encontrada.



Uma forma de evitar o fator de confusão é estratificar a análise conforme a idade materna.

Capítulo 4

4.1 A soma das observações n=10 é 679,1 Kg; a média é 67,91; a mediana é 67,3. Note que há duas observações com valores de 67,3 que estão no meio do grupo depois que são colocados em ordem; a variância é 104,03 Kg^2; o desvio padrão é 10,20 Kg; o erro padrão é 3,23 Kg.

4.2 A mediana é geralmente utilizada para relatar a renda pessoal de um grupo, uma vez que é pouco afetada por aquelas poucas pessoas que possuem alta renda e que podem fazer com que a média de renda do grupo seja muito maior que os níveis da maioria das pessoas que compõem o grupo.

4.3 Há duas grandes diferenças entre estes modelos. A primeira é que enquanto as variáveis independentes podem ser as mesmas para os três, as variáveis dependentes são diferentes. Para regressão linear, a variável dependente deve estar na forma contínua; na regressão logística, como dicotômica, isto é, presença ou ausência de algum atributo ou característica e os modelos de sobrevivência medem o intervalo de tempo em algum ponto específico até a ocorrência de um evento especificado previamente. Os coeficientes para regressão linear representam diferenças entre médias ou inclinações, para regressão logística representam *odds ratio* e para os modelos de sobrevivência, uma taxa de razão de riscos.

4.4 O intervalo mais estreito é o melhor. Isto é verdade uma vez que o conceito de intervalo de confiança é tal que, por exemplo, a média amostral, que é uma estimativa da população de onde a amostra foi retirada, ocupe o centro do intervalo de confiança. Espera-se ainda, com 95% de certeza, que o valor verdadeiro da média da população esteja contido neste intervalo e que quanto mais estreito for o intervalo de confiança, maior a probabilidade de a média amostral estar próximo da média populacional.

4.5 Em geral, as tabelas que apresentam os dados ou resultados devem ser "auto-explicativas", quer seja em um artigo ou em um relatório. Isto significa que o leitor deve ser capaz de interpretar os dados apresentados sem a necessidade de se referir ao texto ou a outro documento. O título da tabela é essencial para que este objetivo seja alcançado. Os dados das tabelas são tipicamente apresentados em um conjunto de células e o título da tabela deverá responder "o que, como, onde e quando" em referência às informações apresentadas. Um exemplo é "Número e o percentual de participantes conforme idade, raça e sexo no estudo CARDIA, 2006".

4.6 Para esta situação, b_1 = média$_{homens}$ – média$_{mulheres}$ =5,0 Kg, ajustada para outras variáveis independentes no modelo.

4.7 Para esta situação, b_1=0,5 representa a inclinação resultante da relação entre idade e peso corporal. Este valor deve ser interpretado como um incremento no peso corporal para cada incremento de 1 ano na idade que, neste caso, significa aumento de 0,5 kg do peso corporal para cada aumento de 1 ano na idade.

Capítulo 5

5.1 O processo de determinar se uma associação observada é provavelmente causal.

5.2 Isto significa que alguns fatores causais ligam a exposição a outros fatores que são a causa direta das doenças. Por exemplo, baixa renda está associada com baixa ingestão de frutas e vegetais no Reino Unido (Figura 5.9). Baixa ingestão de frutas e vegetais está associada com alta pressão sanguínea diastólica. A renda determina a dieta que, por sua vez, determina os eventos de saúde. Tem-se, portanto, uma hierarquia de causas.

5.3 A fração atribuível para fumo = (602–58)/602 = 0,904, ou 90%. A fração atribuível para a exposição ao asbesto = (602–123)/602 = 0,796, ou 80%. Eliminar um dos fatores pode reduzir a incidência de câncer de pulmão pela extensão indicada por estas frações substanciais. As decisões sobre os programas de prevenção dependerão, também, da probabilidade de sucesso na redução dos fatores de exposição. Reduzir o hábito de fumar entre os trabalhadores com asbesto é obviamente importante, mas se a exposição ao asbesto pode ser completamente eliminada por mudanças tecnológicas, isto poderia, na verdade, alcançar melhor prevenção. Para calcular o risco atribuível populacional é necessário também conhecer qual a proporção da população é tabagista e qual é a proporção exposta ao trabalho com asbesto.

5.4 O critério inclui: a natureza temporal da relação, plausibilidade, consistência, força da associação, relação dose-resposta, reversibilidade e o delineamento do estudo. Destes critérios, somente a temporalidade é essencial. Ultimamente, julgamento tem sido requerido.

5.5 Com base nesta única evidência, não poderia estar correto dizer que a associação é causal. Uma política de retirada da droga não poderia ser recomendada. Os efeitos decorrentes de viés (mensuração e seleção) são fatores de confusão no estudo e o papel do acaso merece ser avaliado. Se o viés e o acaso são improváveis de prover explicações, então o critério de causalidade deve ser aplicado. De fato, quando todas essas evidências foram consideradas, como no estudo da Nova Zelândia, os investigadores concluíram que a associação foi provavelmente causal. [28]

5.6 Uma relação temporal é mais importante. Os pacientes consumiram óleo antes ou depois de se sentirem doentes? Se não há informações sobre a química do óleo que esteja associada com a doença, é impossível avaliar plausibilidade ou consistência. A relação da força e do efeito dose-resposta baseada na informação sobre o consumo de óleo poderia ser o próximo tópico a ser estudado. Como a maior urgência é encontrar a provável causa, a forma mais adequada seria conduzir um estudo de casos e controles, concomitante com a análise química do óleo e o monitoramento biológico das amostras. Seria prudente intervir tão logo a relação temporal tenha sido estabelecida e a força da associação parecer grande, particularmente se não houver uma outra causa provável.

5.7 É aceitável que os efeitos agudos ocorram dentro de horas ou dias depois da exposição. É utilizado o grupo exposto como seu próprio grupo controle. Em dias quentes a população está expostas e em dias frios a mesma população serve como controle. Se os dados são utilizados diariamente, considera-se que o tamanho da população ou suas características não se modifiquem durante o período de estudo e os fatores de confusão deverão ser limitados.

5.8 Meta-análises combinam dados de mais de um estudo a fim de alcançar conclusões mais estáveis e precisas a respeito da causalidade das associações. Para utilizar este método, cada estudo necessita ter utilizado a mesma exposição e variáveis

de desfecho em saúde, assim como as características básicas da população, tais como idade, sexo etc., deveriam ser as mesmas em cada estudo.

5.9 O risco de doença isquêmica cardíaca é cerca de duas vezes maior entre aqueles pertencentes ao quintil com menor consumo de frutas e vegetais em relação ao quintil de maior consumo (Figura 5.8). A Figura 5.9 mostra que o nível de ingestão de frutas e vegetais entre os quintis de mais alto e mais baixo e consumo foi de 300 e 150 gramas por dia, respectivamente. A combinação destas estimativas indica que grupos de baixa renda podem ter um risco quatro vezes maior de doença isquêmica cardíaca em relação ao grupo de renda mais alta que consome maior quantidade de frutas e vegetais. Claramente, as ações e políticas de saúde pública necessitam encontrar formas para fazer com que o consumo de frutas e vegetais seja maior nos domicílios de baixa renda. A Figura 5.9 indica que pelo menos no Reino Unido o preço dos alimentos pode ser um fator chave. Uma vez que taxas são aplicadas somente para produtos não saudáveis como fumo, por exemplo, subsídios poderiam ser fornecidos para a produção e distribuição de frutas e vegetais. A alimentação entre escolares poderia ser, também, alvo de melhoria a este respeito.

Capítulo 6

6.1 Os quatro níveis de prevenção são: primordial, primário, secundário e terciário. Um amplo programa para prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) deverá incluir atividades em cada um destes níveis;

A prevenção primordial envolveria a interrupção do aumento, em nível populacional, dos maiores fatores de risco para doenças crônicas comuns, incluindo o AVC.

A prevenção primária inclui a prevenção da população através de legislações de saúde pública e modificações ambientais para a população como um todo, tanto quanto o estabelecimento de estratégias de "alto risco" com o objetivo de tratar os indivíduos que possuem alto risco para sofrer AVC.

Os programas de prevenção secundária envolveriam o tratamento precoce e a reabilitação. Se as pessoas que já tiveram um ataque cardíaco ou um AVC forem incluídas na estratégia de prevenção de alto risco, isto será considerado como a união de estratégia de alto risco com prevenção secundária.

A prevenção terciária envolve reabilitação de pacientes que estão sofrendo por um longo período os efeitos ou sequelas do AVC.

6.2 Isto não pode ser respondido em termos gerais. Cada programa de prevenção potencial deverá ser avaliado dentro de um contexto. Cada programa deverá ser balanceado por uma combinação apropriada de populações e atividades de alto risco baseadas no número de fatores incluindo os níveis de diabetes e obesidade, os fatores de maior risco, os custos da atenção clínica e a equidade do acesso. O desafio não é escolher entre uma ou outra forma, mas direcionar investimentos à população ao mesmo tempo em que melhora a qualidade das abordagens de alto risco que estão em operação.

6.3 Para uma doença ser incluída no rastreamento deverá ser grave, sua história natural deve ser compreendida, deve haver um longo período entre o desenvolvimento dos primeiros sinais e o surgimento da doença, tratamento efetivo deverá estar disponível e sua prevalência, em geral, alta.

6.4 Todos os tipos de delineamentos de estudo tem sido utilizados para avaliar os programas de rastreamento. Os ensaios clínicos controlados randomizados são os ideais, mas estudos transversais, de coorte e de casos e controles podem também ser utilizados.

Capítulo 7

7.1. A proporção de mortes por doenças infecciosas tem declinado nos EUA desde 1950 e as doenças crônicas têm se tornado cada vez mais importantes. Mudanças demográficas, como o aumento na proporção de pessoas idosas, são uma possível explicação. Seria útil dispor de dados específicos de mortalidade por idade para indivíduos doentes para avaliar melhor estas tendências. Duas explicações gerais para um decréscimo na mortalidade por doença infecciosa específica por idade teriam avançado: primeiro, tem ocorrido uma redução geral na suscetibilidade do hospedeiro através da melhoria nas condições de nutrição e saneamento. Esta seja, talvez, o fator mais importante, particularmente no que diz respeito às melhorias iniciais. Em segundo lugar, intervenções médicas específicas podem também ter contribuído, principalmente a partir da década de 1950.

7.2 Um registro semanal (ou diário) de casos de sarampo diagnosticados por clínicos e trabalhadores de saúde deveria ser posto em prática. O número esperado de casos (talvez dois casos ou menos por semana) e um limite mínimo para uma epidemia incipiente (talvez duas ou três vezes maior que o número esperado) seriam estabelecidos. Quando o limite mínimo é excedido, ações preventivas deveriam ser realizadas.

7.3 A cadeia de infecção para intoxicação por *salmonella* ocorre a partir de material fecal (tanto entre humanos quanto animais, em especial galinhas) difundido através de água ou alimento. O próprio preparo dos alimentos com as mãos pode conduzir novamente à infecção.

7.4 O Regulamento Internacional de Saúde (RIS) revisado (2005) estabeleceu um código simples de procedimento e prática para a rotina de medidas em Saúde Pública. O RIS (2005) não inclui mecanismos rigorosos para países que falham no cumprimento deste regulamento.

Os países precisam encontrar recursos humanos e financeiros para:

- Desenvolvimento, fortalecimento e manutenção da capacidade necessária em Saúde Pública, e mobilização de recursos necessários para esta proposta;
- Adaptação da necessidade legal e provisões administrativas;
- Designação nacional de um ponto focal do RIS para avaliação e notificação de eventos ocorrendo dentro de seu território, que pode constituir uma emergência internacional em Saúde Pública e;
- Implementação de medidas para controlar aeroportos, portos, vias subterrâneas internacionais, incluindo inspeção de rotina e atividades de controle.

7.5 Os quatro níveis de prevenção são: primordial, primário, secundário e terciário. Um amplo programa de prevenção de tuberculose deverá incluir as seguintes atividades em cada um destes níveis.

Prevenção primordial deve buscar a interrupção da entrada do bacilo na comunidade. Pessoas oriundas de áreas endêmicas podem ter que provar que não estão infectadas antes de entrar em áreas não endêmicas. Além disso, pode-se buscar a redução dos fatores que aumentam o risco de tuberculose, tais como aglomeração, pobreza e desnutrição.

Prevenção primária: inclui imunização e busca dos casos, para evitar a disseminação da doença.

Prevenção secundária: tratamento precoce e efetivo das pessoas infectadas.
Prevenção terciária: reabilitação dos pacientes que estão sofrendo as consequências da cronicidade da doença ou sequelas da tuberculose ou de seu tratamento.

Capítulo 8

8.1 O termo é contraditório em virtude de a epidemiologia lidar com populações enquanto a clínica médica lida com pacientes individualmente. Entretanto, é apropriado porque a epidemiologia clínica estuda populações (grupos) de pacientes.

8.2 A limitação desta definição é que não existe justificativa, do ponto de vista biológico, para a adoção de um ponto de corte arbitrário com base na distinção entre normal e anormal. Para muitas doenças, o risco aumenta a medida que aumenta o nível de exposição (fator de risco) e muito da carga da doença recai sobre pessoas normais.

8.3 A sensibilidade de um novo teste é 80% (8/10 x 100); a especificidade é igual a 90% (9000/10000 x 100). O novo teste parece bom. Uma decisão quanto à utilização em nível populacional requer informação sobre o seu valor preditivo positivo, que neste caso é de 0,008 (8/1008). Este valor muito baixo é decorrente da baixa prevalência da doença. Por esta razão, não deveria ser recomendado o seu uso na população geral.

8.4 O valor preditivo positivo de um teste de rastreamento (s*creening*) é a proporção de pessoas com resultados positivos que estão doentes. O principal determinante do valor preditivo positivo é a prevalência da doença pré-clínica na população examinada (rastreada). Se a população é de baixo risco para uma determinada doença, a maioria dos resultados positivos será falso. O valor preditivo também depende da sensibilidade e da especificidade do teste.

8.5 As vantagens dos ensaios controlados randomizados decorrem de permitir o cálculo:

- dos benefícios de um tratamento em relação àqueles que não receberam o tratamento, ou redução do risco relativo (RRR);
- o atual benefício de um tratamento (ou risco de um evento sem a terapia). Isto é expresso como a diferença na taxa entre os dois grupos – redução do risco absoluto (RRA);
- o número necessário para tratar (NNT) para prevenir um evento em um determinado período do tempo.

8.6 a) 2,65%
b) 2,35%
c) 12%
d) 0,30% (2,65% - 2,35%)
e) o NNT para prevenir a ocorrência de um evento de doença cardiovascular em 6,4 anos é 333 (=.30%)
f) 2,100 (6,4 anos x 333)
g) 3 eventos cardiovasculares prevenidos para cada 100 mulheres.

8.7 Alguns possíveis problemas com esta meta-análise incluem o seguinte:

- dose da aspirina, duração do tratamento e tempo de seguimento foram desiguais nos seis estudos selecionados.
- mesmo juntando seis grandes ensaios, o número de eventos individuais eram pouco frequentes em virtude do baixo risco da população estudada. Por esta razão, reduziu-se o poder do estudo a fim de detectar possíveis diferenças.
- Somente a análise de dados dos participantes de todos os ensaios disponíveis permitiriam examinar os benefícios da aspirina em subgrupos particulares que poderiam ser beneficiados.

- A meta-análise é uma pesquisa retrospectiva sujeita às deficiências metodológicas de cada estudo.

8.8 Com base neste estudo, seria concluído que a aspirina em baixa dose está associada à redução de eventos cardiovasculares tanto em homens quanto em mulheres, mas também está associada a um risco significativo de hemorragia. As recomendações incluiriam explicar para os pacientes os benefícios e os prejuízos da aspirina antes de considerar a aspirina como prevenção primária de doença cardiovascular em pacientes de baixo risco. Esta informação deveria ser conduzida de uma forma significativamente clínica – em termos de número necessário para tratar (e número necessário de dano) ou redução de risco absoluto mais do que a redução de risco relativo.

Capítulo 9

9.1 (a) Crianças, visto que elas desenvolvem os efeitos em baixos níveis sanguíneos.
(b) Alterações na função neurocomportamental, desenvolvidas em baixos níveis sanguíneos .

9.2 (a) Um aumento no risco relativo para câncer de pulmão.
(b) Porque é conhecida a quantidade total (dose) de partículas de asbesto (fibras) inaladas (concentração x duração da exposição), o que determina o risco de doenças induzidas pelo asbesto.

9.3 A resposta dependerá da substância tóxica escolhida. Os tipos de materiais biológicos para considerar são: sangue, cabelo, saliva, unha, fezes e a possibilidade de materiais obtidos por biópsia.

9.4 Inicialmente, você deve coletar a história dos casos, discutindo com os serviços médicos locais e visitando as indústrias suspeitas com o objetivo de desenvolver uma hipótese para o estudo. Então, um estudo de casos e controles para câncer de pulmão dentro da cidade deveria ser realizado.

9.5 Informações sobre os óbitos nos anos anteriores (sem smog) e sobre as causas específicas de morte por idade seriam muito úteis. Evidências de experimentos com animais podem servir para documentar os efeitos do smog (de fato, animais em exposição no London's Smithfield Meat Market também sofreram os efeitos). A associação temporal entre o smog e seus poluentes e o aumento no número de óbitos é uma forte evidência de uma relação causal.

9.6 O efeito do trabalhador sadio é relacionado às menores taxas de morbimortalidade que são encontradas tanto nos grupos expostos como nos não expostos no local de trabalho. A razão para este achado é que, para ser ativo na sua ocupação, o trabalhador precisa estar razoavelmente saudável. Pessoas doentes e incapacitadas são seletivamente excluídas dos grupos de estudo. Se um grupo controle é escolhido na população geral, pode ser introduzido um viés, uma vez que este grupo é menos saudável.

9.7 Situações onde: a) sub-áreas geográficas bem definidas, definições e censo ou dados de outras populações existem; b) a exposição de interesse pode ser medida ou modelada nas mesmas sub-áreas geográficas; c) dados sobre exposições e efeitos para cada sub-área geográfica pode ser reunida em períodos apropriados.

9.8 Motoristas de carro ou de motocicletas: cintos de segurança, limites de velocidade, limites de álcool, capacetes. Mapeamento do domicílio e do trabalho. Produtos de segurança no domicílio, por exemplo, produtos elétricos, medicamentos longe do alcance das crianças, colete salva-vidas para barcos etc.

Capítulo 10

10.1 Utilizando o guia dos princípios do Bangkok Chapter voltado ao desenvolvimento de políticas de saúde pública, as seguintes ações deveriam ser incluídas:

- Advogado: advocacia é requerida para assegurar que os governantes realizem todas as obrigações do Framework Convention on Tobacco Control para prevenir o uso de tabaco entre as crianças.
- Investimento: os recursos para discutir os determinantes subjacentes do uso de tabaco entre as crianças, como, por exemplo, deprivação, pobreza e alienação.
- Capacitação: assegurar que há recursos humanos e financeiros suficientes para implementar os programas.
- Regulamentação e legislação: as crianças devem estar protegidas das adversidades e promoção de todos os produtos relacionados ao tabaco.
- Construção de alianças: o governo e a sociedade civil devem articular forças para implementar as ações requeridas.

10.2 Várias questões devem ser perguntadas em diferentes estágios do ciclo de planejamento:

Avaliando a carga

- Qual a frequência de quedas entre idosos?
- Quais dados epidemiológicos estão disponíveis?
- Quais estudos são necessários?

Identificando as causas

- Como as quedas são prevenidas?
- Monitoramento das atividades e medidas de evolução (por exemplo, os indicadores)

Intervenções efetivas

- Quais recursos para tratamento estão disponíveis?

Determinantes da eficiência

- O quanto são efetivos os serviços de tratamento?
- Quais serviços de reabilitação estão disponíveis? Eles são efetivos?
- Quais são os custos destes serviços quando comparados com sua efetividade?

Implementando intervenções

- Novos tipos de serviços deveriam ser estabelecidos ou testados?

Avaliação

- Houve mudanças nos serviços em decorrência das quedas?

10.3 Na política nacional de desenvolvimento, os seguintes parâmetros necessitam ser considerados:

- Carga: as doenças não transmissíveis são prioridade em termos de mortalidade e morbidade? Quão confiável são os dados nacionais? O que é prioridade para as doenças não transmissíveis?
- Causalidade: há alguma evidência local sobre a importância causal dos fatores de risco comuns? Tal evidência é necessária?
- Efetividade: há alguma evidência local sobre a efetividade e o custo da efetividade nas intervenções padrão de doenças não transmissíveis tanto para a população quando a nível individual?
- Eficiência: a política em relação às doenças não transmissíveis é o melhor uso para os recursos existentes?
- Implementação: quais são as prioridades para implementação a nível individual e populacional?
- Monitoramento e medidas evolutivas: há algum monitoramento e avaliação do planejamento em nivel local? Quais são as prioridades para avaliação?

Capítulo 11

11.1 Este foi um ensaio clínico controlado, bem delineado e bem conduzido sobre o uso de aspirina na prevenção primária da mortalidade por doença cardiovascular. O estudo foi realizado com médicos norte-americanos sadios. Dentre os 261.000 médicos, 22.000 participaram do estudo. O estado saudável dos médicos indica que o estudo tem menos poder estatístico que o originalmente planejado. Extrapolar os resultados para outras populações é difícil porque as exclusões restringiram a população em estudo a médicos com maior probabilidade de aderir ao tratamento. Estas características do delineamento aumentam a probabilidade de uma alta taxa de sucesso. Há, portanto, necessidade de confirmação do benefício da aspirina sobre mortalidade por doença cardiovascular em outros estudos. É sempre necessário comparar benefícios e riscos (efeitos colaterais gastrointestinais, risco aumentado de hemorragia etc.).

11.2 Evidências ecológicas sobre o tratamento da asma estão relacionadas a aumento da mortalidade por esta doença. Seria difícil concordar com esta conclusão. As informações apresentadas dizem respeito apenas a óbitos ocorridos por asma; nenhuma informação é fornecida sobre asmáticos que não foram a óbito. Este estudo é uma série de casos, logo não houve controles. Tais estudos mostram, entretanto, a necessidade de maiores investigações sobre o assunto. Neste caso, uma avaliação mais formal da tendência de mortalidade por asma tem identificado uma nova epidemia de mortes por asma, cuja causa está ainda sob investigação, embora uma droga em particular tenha aparentemente contribuído para um substancial aumento na sua ocorrência.

Índice

Acidente vascular cerebral
    Tabagismo e, 21, 34
    Taxa de incidência, 21
    Taxa de mortalidade, 24, 30-31, 83, 84
Acidentes, 47, 101, 145-146, 156, 159, 167
Acidentes de trânsito, 101, 156, 167
Acurácia, estudos epidemiológicos, 53
Aderência, 139
AIDS, 10, 28, 39, 59, 118-119, 122
    definição de caso, 16
    política pública, 166-169
Algoritmos para qualidade do ar, 159
Ambiental, auditoria, 155
Ambiental, avaliação de impacto, 155
Ambiental, epidemiologia, 159-160
Ambiental, fatores, 3, 145, 148
    Limites de exposição, 156, 159
Ambiente
    Doença transmissível e, 124
    Saúde e, 146-148
Amostra, erro, 44, 69, 71
Amostras, , 58-59
    Randômica, 58
Amplitude, 68
Análise de sobrevida, 75-76
Análise de tábua de vida, 138
Anormalidade, 15, 31
    associada com doença, 135
    como tratável, 135-136
    definição operacional, 134
Anos potencias de vida perdidos, 33
Asbesto, câncer de pulmão e, 9, 16, 84, 88, 150, 154
Asma, 41, 96, 148, 187
Audição (surdez), perda da
    Induzido por barulhos/ruído, 111, 150
Avaliação de risco, 155
Avaliação, intervenções, 4, 58, 147-148, 181
Cadeia de infecção, 123-125
Café, consumo de, 55–56
Carriers, 124
Causa(s)
    interação entre, 87
    necessária, 84
    simples e múltipla, 86
    suficiente, 84
Causalidade, 4, 83-96
    Algoritmo para, 89-96
    conceito, 83-89
    estabelecendo, 89–96
    fatores na, 87-88
Chumbo
    Níveis séricos/sangüíneos, 15, 42, 119, 123-124
    Baixos níveis, 77
Cigarro, ver fumo/tabagismo
Cinto de segurança, uso, 75-76, 91, 129
Clínico, ensaios, *ver* Ensaios, controlados randomizados
Colesterol sérico, ver abaixo
Colesterol sérico
    distribuição na doença cardíaca, 134-135
    política pública, 166-169
    risco de doença cardíaca e, 105, 134-135
Comunidade, efetividade das intervenções, 173
Comunitários, ensaios, 41, 50, 95
Confiabilidade, 57, 90
Confiança, Intervalo de, 70–71
Confiança, limites de, 70
Confidencialidade, 59
Confusão (confundimento), 55–60
    controle, 56–57
Consentimento, informado, 58 -59
Consistência, associações causal, 91–93
Controle, grupos, 50–51, 54
Coorte, estudos de, 46–48, 95, 160
    retrospectiva/histórica, 48, 160
Coronariana, doença cardíaca (ver também infarto do miocárdio)
Correlacional (ecológicos) estudo, 41–43
Correlação, 75–76
Correlação, coeficiente, 75–76
Crianças
    baixo nível de exposição ao chumbo, 91
    níveis de chumbo no sangue, 51, 147, 152
Curva suave (smooth curve), 67–68

Custo-benefício, análise, 173–174
Custos
estudos de coorte, 46–48
tamanho de amostra e, 54
Cádmio, 46, 148, 150-153
Câncer
Cervical, 17, 109, 111
Radioativo, 48
Taxa de mortalidade, 113
Câncer de pulmão
Poluição do ar, 9
Prevenção primordial, 103-104
Tabagismo e, 3, 84, 88, 93
Tabagismo e interação com asbesto/asbestose, 9, 150, 154
Cólera, 1-2, 59, 61, 86, 91, 119, 121-123
Demanda por serviços de saúde, 170
Descritivos, estudos, 41 – 44
Desvio padrão, 57, 59
Diagnóstico, critério, 16 – 17
Diagnóstico, teste, 136 – 137
Dieta e, 93–94, 168
Dieta, doença cardíaca coronariana e, 93–94, 168
Distribuições
Dose, 151-153
Frequência, 65-68
Log normal, 67
Normal, 67
Dióxido sulfúrico, 104
Doença
carga de, 4, 18, 20, 33, 101–102, 107, 171–172, 175
causalidade, ver Causalidade
classificação, 25
comparando ocorrências de, 38-40
definições, 16-17, 42
duração, 18-19, 24-25
informação epidemiológica, 178-181
medidas, 16-30
medidas de freqüência, 17-20
notificação, 37
uso das informação disponível, 23-25
Doença cardíaca
Coronariana, ver doença cardíaca reumática, 85, 87, 93
Doença cardiovascular (ver doença cardíaca coronariana; hipertensão, acidente vascular cerebral)
Ensaio comunitário, 51, 95
Estudo de Framingham, 48
Taxas de mortalidade, 25-28, 99
Doença do sistema circulatório, ver doença cardiovascular
Doenças transmissíveis, 1, 18, 87, 117-130
Cadeia de infecção, 123-125
Endêmico, 120-123
Epidêmico, 18, 120-123
Espectro de doenças, 125
Investigação e controle de epidemias, 126-127
Mudanças na taxa de mortes, 83-85
Notificação, 126
Política pública, 166-169
Prevenção, 99-113
Dose, 34, 149-154
Compromisso, 153
Distribuição, 151
Infectado, 124
Medidas individuais *versus* medidas de grupo, 150-153
Monitoramento biológico, 150-151
População, 153
Dose-efeito, relação, 153-154
Dose-resposta, relação, 154
Duração (duração/tempo) viés de, 111
Ecológica, falácia (viés), 50
Ecológico, estudos, 48-50
Educação, programas, 97, 100
Efeito do trabalhador saído, 160
Eficiência, medida, 173-174
Endêmica, doença, 121-122
Energética, ingestão per capita, 76
Ensaio
Capacidade para demonstrar causalidade, 79-80
Clinico controlado
Comunitário, 29-30, 43, 80
De campo, 29-30, 41-43, 80-81
Erro tipo I e tipo II, 64
Randomizado controlado, 29-30, 40-42, 113, 137
Rastreamento, 96
Ensaios de campo, 50-51
Epidemias, 18, 12-123
Contágios, 121
Fonte-pontual, 121
Investigação e controle, 126-127
Epidemiologia
Alcances, 5-10
Definição, 3

Moderna, 2-3
Origens, 1-2
Política pública e política de saúde, 166-169
Programas de computador para, 183
Áreas de atuação, 3-4
Epidemiologia clínica, 133-143
Epidemiológicos, estudos, 39-58
Capacidade para provar causalidade, 80-81
Erros potenciais, 51-55
Experimental, 39-40, 49-51
Observacional, 39-40
Tipos, 40
Erro padrão da média, 58
Erro sistemático, 45-46
Erros
Aleatório (randômico), 52-53
Estudos epidemiológicos, 51-55
Sistemático, 53
Tipo I (alfa) e tipo II (beta), 73
Escala de razão, 65
Escalas, de medida, 53
Especificidade, 944-95, 108
Estado de saúde, medida, 5, 15, 23, 40
Estatística, 53-70
Análise de variância, 76
Distribuição, 66-67
Estimativa, 24
Medidas, resumo, 53-58
Metanálise, 81-82
Programa de computador para, 150
Relação entre duas variáveis, 66-69
Estilo de vida, não saudável, 104
Estratificação, 56
Estudos analíticos, 40
Estudos de acompanhamento (ver estudos de coorte), 48
Estudos de casos e controles, 44-46
Aninhado, 48
Controle de fatores de confusão (confundimento), 48
Retrospectivo, 45
Tamanho da amostra, 54, 55
Viés de memória, 54
Estudos de campo, 50
Estudos transversais
Estudos, *ver* estudos epidemiológicos, 1-2, 8-9
Etiológica, fração (exposto), 34
Étnicos, grupos, confundimento por, 59
Expectativa de vida, 28
Saudável (livre de incapacidade), 133
Expectativa de vida saudável, 33
Experimental, estudos, 41-42, 49-51
Exposição, 41, 148-153
Avaliação, 156-160
Comparando, 36
Estudos observacionais, 39
Limitações sobre, 156, 159
Medidas individuais versus de grupo, 151-152
Monitoramento biológico, 150-151
Fatores biológicos, afetando a saúde, 4, 146
Fatores capacitantes, 87-88
Fatores genéticos, 83-85
Fatores precipitantes, 87, 88
Fatores químicos afetando a saúde, 146, 149-150
Fonte de infecção, 8
Força, associação causal, 9
Framingham, estudo de, 48
Fração atribuível (expostos), 34
Frequência, distribuição de, 66-67,
Sobreposição de normal e anormal, 133-136
Gráfico de barras, 65-66
Hepatite B, 125, 127
Hipertensão e, 54
Hipertensão (pressão arterial elevada)
Doença coronariana cardíaca e, 53
Não diagnóstico, 171, 173
Planejamento de intervenção, 173-174
Tratamento, 102, 132-133, 173
Hipóteses, testes, 71
Histogramas, 66
História natural, 4-5, 108, 113, 133, 137-138, 159, 178-179
HIV infecção, 127
Hospedeiro, 117-118
Hospitalar, dados de morbidade, 30
Idade
confundimento por, 53
relação dose-resposta e, 154
Impacto em saúde pública, 59, 128, 172
Implementação, intervenções no cuidado à saúde, 26
Imunidade, 119
Imunização, 123-125
Incapacidade, 31, 33
Incapacidade ajustada para anos de vida (ver DALYs), 33
Incidência, 45-46

Incidência, estudos de, *ver* estudos de coorte
Incidência, taxa de, 20
Incubação, período de, 10
Infantil, taxa de mortalidade, 26, 85
Infecciosas, doenças, *ver* doenças transmissíveis
Infecciosos, agentes, 123-124
Infecção, cadeia de, 132-133
Infecções do trato respiratório alto, 7
Infectante, dose, 123
Inferência causal, 89, 96, 102
Inferência, estatística, 63, 69
Informado, consentimento, 49
Inquéritos, 32, 40, 44, 127
Inteligência, quociente de, 152
Intervenção (experimental), estudos de, 39-40
Intervenção em saúde (ver intervenção/ões), 26
Intervenção(ões), 40-43
    Avaliação, 51
    Eficiência, 108, 123
    Implementação, 174
    Medindo efetividade, 13, 172-173
    Monitoramento, 174
    Planejamento, 159-160
    Reavaliação da carga de doença depois da, 175
Jones, critérios diagnóstico de, febre reumática, 16
Koch, postulado de, 86
Laboratório, viés de medida, 54
Leitura
    Adicional, 184
    Crítica, artigos/relatórios publicados, 178
Leitura crítica, relatórios publicados, 178–181
Letalidade/Razão de casos, 22
Limitação, 31
Log normal, distribuição, 57-58
Londres, epidemia Smog, 149
Longitudinal estudo, 34, 36
Mamografia, 113
Matching, 48
Materna, taxa de mortalidade, 27-28, 41
Mc Master, sistema de leitura crítica, 144-147
Média, 3, 48, 117, 152
    Erro padrão da, 58-59
Mediana, 63
Medidas
    Contínua, 76
    Discreta, 43
    Escalas, 53
    Viés, 53
Medidas bioquímicas, viés, 46, 54
Metanálise, 81
Metil mercúrio, envenenamento por, 6, 63
Miocárdio, infarto do
    acompanhamento de sobrevida, 112-113
    captação hospitalar precoce, 40, 42
    critério diagnóstico, 12
    duração da internação, 134
    tabagismo e, 78
    ß-bloqueadores, 77-78
Moda, 56
Modelagem estatística, 49
Monitoração,
    Biológica, 150-151
    Intervenções dos cuidados em saúde, 26
Morbidade, 25-26, 133
    Estudos observacionais, 34
    Mudança nos padrões de, 83, 85
Mortalidade, 41, 43, 85
Mortalidade (mortes), taxa de, 132-133
    Bruta, 19
    Cumulativa, 141
    Específica por idade e sexo, 25
    Fetal, 20
    Infantil, 20, 21, 37-38
    Materna, 41, 43, 130
    Mudança nos padrões de, 101
    Neonatal, 20-21
    Padronizada, 30
    Padronizada por idade, 29-30
    Perinatal, 20
    Proporcional, 25
    Pós-neonatal, 21
Mortalidade padronizada taxa, 23-24
Mortalidade, razão de, padronizada, 28
Mortalidade, risco, 101
Mortes
    Atestado, 23-24
    Causas, 23-24
Multivariada/multivariável análise, 49
Nascido vivo, taxa, 20-21
Necessidade por serviços de saúde, 18, 23
Neonatal, taxa de mortalidade, 20-21
Nominal, escala, 53
Normal, distribuição, 67
Normalidade, 15, 133-134
Nula, hipótese, 71-74, 80, 60-62

Objetivo, a ser alcançado, 174
Observacionais, estudos, 39-40, 49, 93, 95, 168, 175, 180
Aplicações, 49
Vantagens e desvantagens, 39
Ocupacional, epidemiologia, 5, 54
Estudos, 46
Prevenção primária, 88-91
Odds, razão de (ou de produtos cruzados), 9, 46, 60, 70, 78-79, 92, 139, 142
Ordinal, escala, 53
Organização Mundial da Saúde
Definição de saúde, 15
Estratégia Saúde para Todos, 15
Ottawa, Diretrizes para promoção de saúde (Ottawa Charter), 167
P-valor, 71
Padrão de segurança, 147
Padronização, indireta, 28
Patogenicidade, 123
Pearson, coeficiente de correlação de, 67
Percentil, 134, 152
Perda da audição, barulho-induzido, 150
Período de latência, 111
Pesticidas, 150-151, 181-182
Planejamento
Ciclo de, 170-171
Intervenções nos cuidados em saúde, 174
Projetos de pesquisa, 181, 183
Plausibilidade, associações causal, 83, 90-91, 96
Poder, teste estatístico, 63, 67, 72
Poliomielite, 51, 110, 122-123
Política de saúde, 165
Na prática, 128
Política publica, 166-169
Na prática, 166-169
Prevenção primordial, 103
Poluição, 7, 9, 34, 43, 47, 84, 93, 96, 103-104, 110, 125, 133, 146-150, 156, 159, 167, 174, 179
Poluição do ar, 43, 84, 93, 95, 104, 146, 156, 179
Câncer de pulmão, 9, 34
Epidemia do London smog, 149
População, 3, 58-59
Dose, 125
Em risco, 13
Padrão, 23
Populacional, risco atribuível, 35, 36, 96
Percentagem, 27-28
Pós-neonatal, taxa (coeficiente) de mortalidade, 20
Precisão, estudos epidemiológicos, 1, 2, 8, 9, 17, 24, 31, 39-40, 49, 51, 54-55, 58-60, 81, 88-89, 91
Predisponentes, fatores, 87
Preditivo, valor
Negativo, 112, 137
Positivo, 112, 137, 142
Testes de rastreamento, 95, 112
Testes diagnósticos, 137
Pressão arterial
Alta (ver hipertensão)
Prevalência 17-19, 22-23, 32, 34, 44-45
Prevalência (transversal) estudos, 40, 44-45, 95
Prevalência, taxa de, 19
Inter-relação com outras medidas, 22
Período, 19
Ponto (pontual), 19
Prevenção, 83-96
Abrangência, 99
Na prática clínica, 108, 133, 140
Níveis de, 103-104
Paradoxo, 105
Particular, pessoal, 59
Primária, 87, 105
Estratégias individuais de alto risco, 105
Estratégias populacionais, 105
Primordial, , 103-104
Secundária, 87, 108
Terciária, 109-110
Prevenção, primária, 105–108
Colesterol, sérico
primordial, 103–105
Prognóstico, 133, 137-138
Projetos de pesquisa, planejando, 147-150
Promoção em saúde, 167-168
Prospectivos estudos, 47
Psicológicos fatores, afetando a saúde, 105
Pública, saúde, 19, 22
Qualidade de vida, 138, 175
Qualidade de vida ajustada por anos (QVAV ou QALYs), 33
Quantis, 138
Químicos, exposição e dose, 149-155
Randômico, erro, 52, 57, 60
Randomização, 56
Rastreamento, 93, 96
Critérios para, 93-96

De massa, 93
Em alvo, 93-94
Múltiplo ou multifásico, 93
Oportunístico, 93
Rastreamento para câncer de mama, 113
Reabilitação, 109-110
Reavaliação, cuidados em saúde
Intervenções, 26
Reforço, fatores de, 87
Registros, exposições ocupacionais, 48
Regressão, 75-79
Logística, 75
Reservatório, 101
Restrição, controle de confusão por, 48
Retrospectivo, estudos, 45
Reumática, febre, 7-8
Critérios diagnósticos de Jones, 16
Reversibilidade, associação causal de, 79
Revistas de epidemiologia, 183-184
Risco
Absoluto, 8, 27, 110
Atribuível (exposição), 27
Atribuível a população, 27-28
Avaliação de, 127
Cumulativo (taxa de incidência cumulativa), 17-19
Diferença de, 27
Excesso de, 27
Manejo de, 127-128
Mortalidade, 17
Relativo, 9
Risco atribuível (expostos), 35
População, 35
Risco fatores, 11
Risco, razão de, 35, 46, 92-93
Sal, iodado, 8-9
Sarampo, epidemia, 98, 99
Saudáveis de vida perdidos, dias de, 33
Saúde (ver também doença)
Ambiente e, 117-119
Definição, 11-12
Medida, 11-28
Seleção, viés, 50, 53
Semiquartil, intervalo, 56-57
Sensibilidade, 46, 154
Sexo, confundimento por, 49
Significância, 61-62, 64
Relevância clínica e de saúde pública, 66
Síndrome da imunodeficiência adquirida (ver AIDS),
Sistema sentinela de informação em saúde, 103
Snow, John, 1-2
Sobre-emparelhamento, 56
Social, classe, 47, 72
Spearman, coeficiente de correlação, 67
Tabagismo,
Asbesto interação, 9
Cessação, 91, 114
Confundimento por, 47-48
Câncer de pulmão e, 1, 3, 9
Estudos observacionais, 30, 32, 39
Infarto do miocárdio e, 78
Stroke and, 16-17, 27-28, 39
Tabelas, frequência de, 53-54
Talidomida, 46
Tamanho amostral
Cálculo, 54-55
Intervalo de confiança e, 70-71
Teste unicaudal, 63
Taxa (coeficiente) de mortalidade infantil, 26-27
Taxa (coeficiente) de mortalidade perinatal, 26
Taxa de mortes, *ver* taxa de mortalidade
Taxas de mortalidade, 30, 99–100
Temporal, relação causal de associação, 83
Tendência central, medidas de, 67
Teste Z, 61-62
Teste do qui-quadrado, 74
Teste t, 73
Teste, diagnóstico, 136-137
Bicaudal, 72
T, 72
Unicaudal, 72
Z, 61-62
Transmissão, 124-125
Direta, 124
Indireta, 124
Transmissão aérea, 124
Tratamento (veja também intervenção)
Efetividade, 11
Grupo, 40-41
Treinamento, além de, 151
Tuberculose, 84-85, 99, 129
Validade, 57
Externa, 57
Interna, 51, 57
Variabilidade, medidas de, 68
Variância, 68
Variáveis, relação entre duas, 39
Varíola, 6-7

Vetor (ou veiculo), transmissor, 124
Viés, 45, 46
    Comprimento (duração/tempo), 111-112
    Ecológico, 43
    Medida, 54-55
    Memória, 50, 54
    Não diferencial, 54
    Seleção, 50, 53-54
Vigilância, epidemiológica, 117-118
Virulência, 123
Vírus da imunodeficiência humana, infecção (ver também AIDS), 127